

Artigo

Reações de Transferência de Átomo de Hidrogênio (HAT) em Fotocatálise: Avanços Recentes na Ativação de Ligações C-H

Santos, B. M. S.; Dupim, M. S.; Oliveira, P. H. R.; Finelli, F. G.*

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (2), no prelo. Data de publicação na Web: 8 de Fevereiro de 2021

<http://rvq.sbq.org.br>

Hydrogen Atom Transfer Reactions in Photocatalysis: Recent Advances in C-H Activation

Abstract: Hydrogen atom transfer (HAT) process in photocatalysis represents an important tool for straightforward activation of C-H bonds in a highly selective fashion. The field has witnessed significant growth in the last decade with new catalysts and reactions being reported, especially regarding new methods of C-C, C-O, and C-N bond formation. Considering the rapid expansion of the field this work addresses the latest achievements in photocatalytic HAT reactions for C-H activation and functionalization from 2017 on that have not been covered by previous reviews yet.


Keywords: Hydrogen atom transfer; photocatalysis; photoredox catalysis; C-H activation.

Resumo

A transferência de um átomo de hidrogênio (HAT, do inglês Hydrogen Atom Transfer) aliada à fotocatálise representa uma ferramenta importante para a ativação direta de ligações C-H de forma altamente seletiva. A área apresentou um crescimento significativo na última década, com novos catalisadores e reações sendo relatados, especialmente no que diz respeito a novos métodos de formação de ligações C-C, C-O e C-N. Considerando a rápida expansão do campo, este trabalho aborda os últimos avanços em reações de HAT na fotocatálise para ativação e funcionalização de ligações C-H, de 2017 em diante e que ainda não tenham sido cobertos por revisões anteriores.

Palavras-chave: Transferência de um átomo de hidrogênio; fotocatálise; catálise fotorredox; ativação da ligação C-H.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, CEP 21941-902 Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

 finelli@ippn.ufrj.br
DOI: [10.21577/1984-6835.20210004](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210004)

Reações de Transferência de Átomo de Hidrogênio (HAT) em Fotocatálise: Avanços Recentes na Ativação de Ligações C-H

Bruno M. da S. Santos, Mariana dos S. Dupim, Pedro H. R Oliveira, Fernanda G. Finelli*

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, CEP 21941-902
Rio de Janeiro-RJ, Brasil

*finelli@ippn.ufrj.br

Recebido em 18 de Agosto de 2020. Aceito para publicação em 16 de Dezembro de 2020.

1. Introdução
2. Reações de HAT em Fotocatálise
3. Reações de HAT Direta
4. Arilacetonas
5. Polioxometalatos
6. Eosina Y
7. Cátion Uranila
8. HAT Indireta
9. Catalisadores de HAT Oxigenados
10. Catalisadores de HAT Nitrogenados: Quinuclidina
11. Catalisadores de HAT Nitrogenados: Outras Espécies
12. Catalisadores de HAT sulfurados
13. Ativação por Halogênio
14. Conclusões

1. Introdução

A ativação de ligações C-H¹ sempre foi objeto de interesse dos químicos sintéticos, uma vez que se trata de uma ligação presente em quase todas as moléculas orgânicas e representa um ideal² em termos de economia de átomos^{3,4} e etapas⁵⁻⁸, contornando a necessidade de pré-funcionalização. O desafio desta estratégia está na estabilidade das ligações C-H e na sítiosseletividade da ativação.^{9,10}

Neste trabalho o termo regioseletividade será utilizado para designar a seletividade dentre diferentes posições dentro do que pode ser definido razoavelmente como um único grupo funcional, enquanto o termo sítiosseletividade será empregado para a reação seletiva de um grupo funcional em um substrato que apresenta vários outros grupos funcionais semelhantes.^{11,12}

Dentro do universo de alternativas para a ativação C-H, as reações de transferência de átomo de hidrogênio (HAT, do inglês *Hydrogen*

Atom Transfer) vêm ganhando atenção da comunidade científica, sobretudo quando aliadas a metodologias fotocatalíticas, de forma que nos últimos anos diversas estratégias com elevado nível de sítiosseletividade vem sendo reportadas.^{13,14}

A transferência de átomo de hidrogênio pode acontecer através de alguns mecanismos distintos, podendo ser classificada como PCET, ET/PT ou HAT. Quando uma reação envolve a transferência concertada, ou seja, em uma única etapa cinética, de um próton e um elétron, pode-se classificar esta reação como PCET (do inglês, *Proton-Coupled Electron Transfer*) (Esquema 1, c). Quando a transferência do elétron e do próton ocorre em duas etapas cinéticas isoladas o mecanismo é classificado como ET/PT (do inglês *Electron-Transfer / Proton-Transfer*) (Esquema 1, a).¹⁵ A reação de HAT foi inicialmente definida como a transferência de um próton e um elétron compartilhando do mesmo orbital de origem e destino, uma vez que as reações de HAT mais tradicionais envolviam a abstração homolítica de um hidrogênio por um radical, como por exemplo *tert*-butoxila (Esquema 1, b). Entretanto, essa definição não é rigorosa à luz da mecânica quântica e dos orbitais moleculares, pela deslocalização dos elétrons (e , eventualmente, também do próton) inerente à teoria.¹⁶ De uma forma simples, a HAT pode ser definida como sendo o movimento concertado de um próton e um elétron, ambos partindo de um mesmo sítio doador para um mesmo sítio aceptor (Esquema 1, b), podendo ser entendida como um caso particular de PCET.¹⁶ Excelentes trabalhos dão conta de cálculos para distinguir entre um mecanismo específico de HAT ou um mecanismo

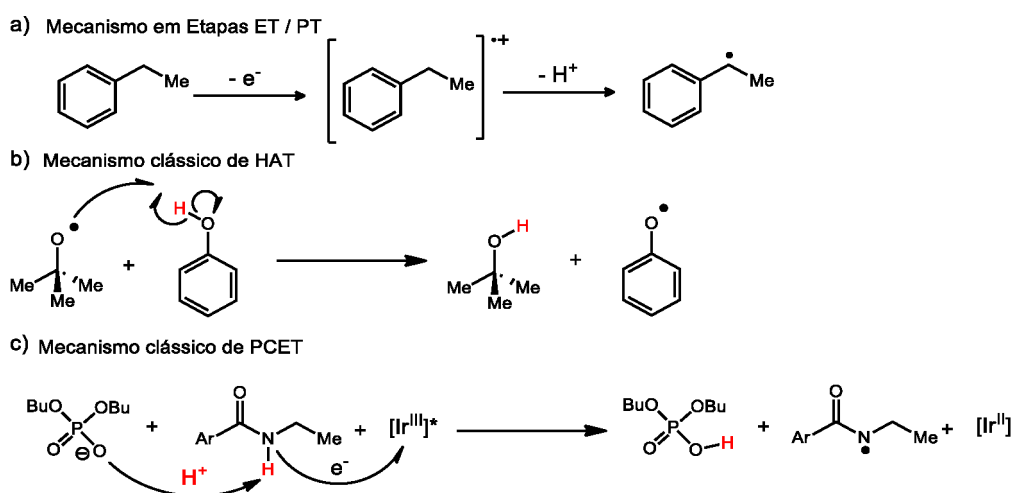
mais geral de PCET, por vezes também chamado MS-CPET (do inglês *Multi-site concerted proton-electron transfer*; Esquema 1, c).^{17,18}

2. Reações de HAT em Fotocatálise

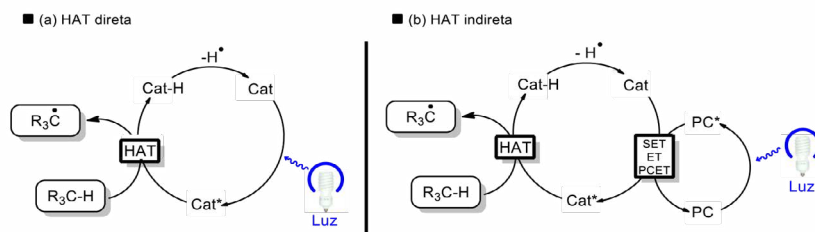
Dada a importância da formação de uma ligação estável, em termos de energia livre, para a ativação da ligação C-H, é muito frequente que a espécie que receberá o hidrogênio seja um radical centrado em oxigênio, enxofre ou nitrogênio ou ainda radicais vinílicos e arílicos¹⁹, embora esses dois últimos casos restrinjam-se quase sempre a eventos intramoleculares. No âmbito da fotocatalise, podemos classificar os catalisadores de HAT entre catalisadores de HAT direta, ou seja, aqueles que absorvem diretamente a luz e, uma vez no estado excitado, promovem a abstração do hidrogênio (Esquema 2, a); ou catalisadores de HAT indireta, aqueles que são ativados por um fotocatalisador, através de uma reação de transferência de um elétron (SET, do inglês *Single Electron Transfer*), de uma PCET ou de uma transferência de energia (ET, do inglês, *Energy Transfer*), para que enfim sejam capazes de abstrair o hidrogênio do reagente (Esquema 2, b).

3. Reações de HAT Direta

A literatura, até o momento, mostra poucos exemplos de catalisadores capazes de promover HAT direta. Dentre eles, são mais conhecidos os derivados de arilcetonas (**1**), o decatungstato de



Esquema 1. Mecanismos de ET/PT, PCET e HAT



Esquema 2. Diferentes tipos de HAT no âmbito da catálise fotoredox

tetrabutylamônio (TBADT) (**2**), a Eosina Y (**3**) e com menor escopo, é conhecido ainda o cátion uranila (**4**) (Figura 1).¹³

4. Arilacetonas

Dentre as arilcetonas, destacam-se as benzofenonas e, em menor grau, as antraquinonas. Este grupo de substâncias mostrou-se eficiente para ativar a ligação C-H de diversos substratos, gerando radicais nucleofílicos de carbono capazes de participar de reações com diversos aceptores eletrofílicos de radicais, promovendo alquilações, vinilações, alilações, alquinilações, arilações, ligações C-N, C-O, fluorinações e cianações.^{13,20}

De acordo com estudos feitos com derivados de benzofenona e antraquinona, ao interagir com uma fonte luminosa, em geral luz branca ou UV, as arilcetonas passam ao estado excitado singlete, e daí a um estado triplete do tipo $^3n\pi^*$ (**5**) através de cruzamento intersistema. Este estado triplete

reativo possui um tempo de vida alto e spin centrado no oxigênio, assemelhando-se a uma espécie radicalar centrada neste átomo.²¹ Esta espécie excitada promove a ativação de ligações C-H, com formação de ligação O-H como força motriz, gerando o radical nucleofílico de carbono. O radical **6** é posteriormente oxidado em outra etapa da reação através de uma HAT reversa (rHAT), ou seja, a transferência de um átomo de hidrogênio de **6** para algum dos intermediários da reação; ou através de um processo em duas etapas - SET e desprotonação (ET/PT) - regenerando o catalisador (Esquema 3).²¹

Em 2018, Martin e colaboradores, utilizaram benzofenonas em sinergismo com um catalisador de níquel para reações de arilação e alquilação de ligações C(sp³)-H α -éter, α -amida e benzílicas através de acoplamento com brometos de alquila, vinila e arila, e até mesmo derivados de colesterol, demonstrando a potencial aplicação em etapas de funcionalização tardia. Estudos mecanísticos apontam a formação do radical **11** centrado

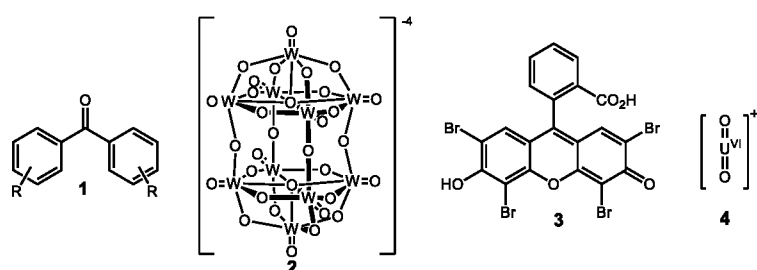
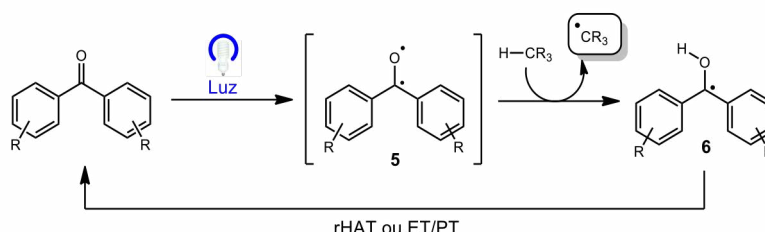


Figura 1. Principais catalisadores capazes de promover HAT direta



Esquema 3. Mecanismo geral de ativação C-H fotocatalisada por arilcetonas

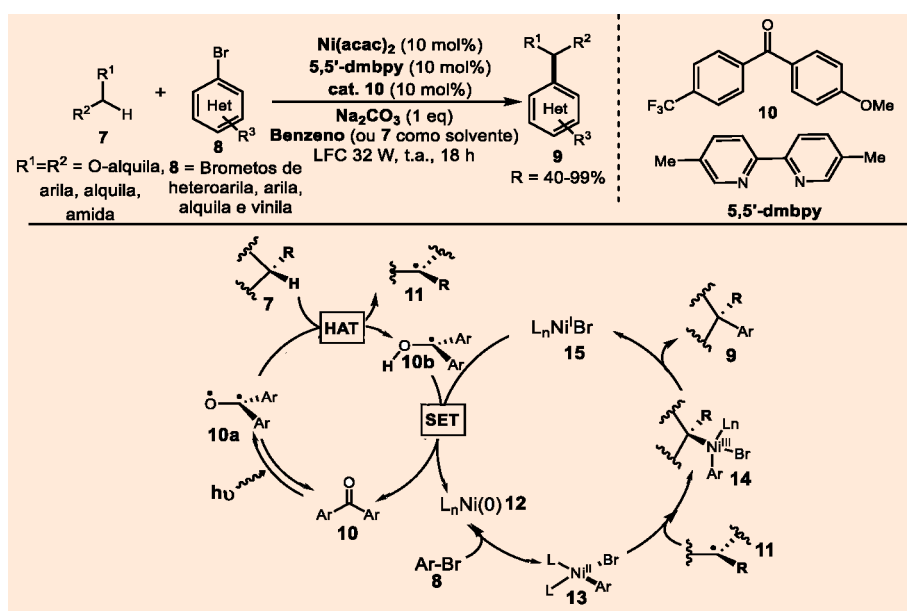
em carbono através de uma HAT com o estado triplete da benzofenona **10a**. O radical intercepta o complexo de Ni^{II} **13** gerado após adição oxidativa na ligação C-Br, gerando a espécie de Ni^{III} **14**, que é capaz de liberar o produto de acoplamento **9** após eliminação reductiva. O fechamento do ciclo catalítico se dá pela redução do Ni^I **15** através de uma SET com a benzofenona **10b**, regenerando o fotocatalisador e o complexo de níquel (Esquema 4). A metodologia se apresentou como o primeiro caso de arilação de hidrocarbonetos utilizando-se arilcetonas como fotocatalisador para HAT em sinergia com ciclo catalítico de níquel, constituindo assim, uma poderosa alternativa às estratégias tradicionais de ativação C-H fotocatalisadas por complexos de irídio.²²

Em 2019, Rueping e colaboradores expandiram a aplicação da catálise metalafotorredox envolvendo HAT direta na presença de benzofenonas e ciclo de níquel, ao relatarem sua aplicação na reação de arilação da ligação C(sp³)-H de derivados de tolueno frente a diferentes haletos de (hetero) arila. A 4,4'-diclorobenzofenona **19** em seu estado triplete é capaz de gerar radicais benzílicos a serem interceptados pelo complexo de Ni^{II} em um mecanismo similar ao descrito no Esquema 4. Brometos de arila contendo tanto grupos retiradores quanto doadores de elétrons levaram a formação de diarilmetanos em rendimentos de 41% a 99% enquanto iodetos e cloretos apresentaram rendimentos entre 34% e 82%. As investigações mecanísticas dão conta de dois papéis para a

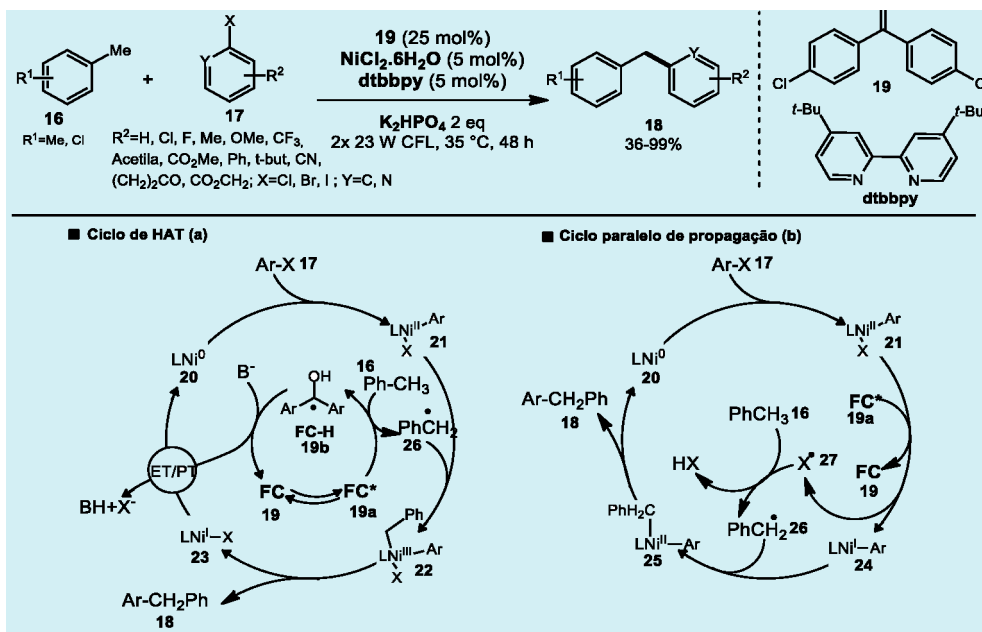
benzofenona **19**, que pode agir tanto como catalisador de HAT quanto como catalisador de transferência de energia (Esquema 5). No mecanismo envolvendo transferência de energia, o estado triplete excitado da benzofenona (FC*) é capaz de promover homólise da espécie de Ni^{II} **21**, formada após inserção oxidativa deste na ligação Ar-X. Essa homólise gera uma espécie de Ni^I **24** e o radical do haletto **27**, que então promoverá a abstração do hidrogênio, gerando o radical benzílico **26**. Esse, por sua vez, se adiciona no níquel, formando uma espécie de Ni^{II} **25**, que permite a formação do produto **18** após eliminação reductiva.²³

Em uma publicação subsequente, König e colaboradores descreveram a aplicação da catálise dual em uma reação de arilação de aldeídos aromáticos utilizando radiação luminosa e um catalisador de níquel, de forma que a arilcetona **30** formada auxilia no curso da reação funcionando como fotocatalisador de HAT (Esquema 6). Após ajustes metodológicos, diferentes diarilcetonas puderam ser obtidas em rendimentos variando de 40% a 97%. Análises por CG-MS da mistura reacional na ausência de brometos indicam a formação da primeira espécie fotocatalítica gerada pela fotólise do benzaldeído **28**, evidenciada pela formação de benzeno, radical benzila, e a benzofenona **28** que passa então a funcionar como o catalisador de HAT da reação.²⁴

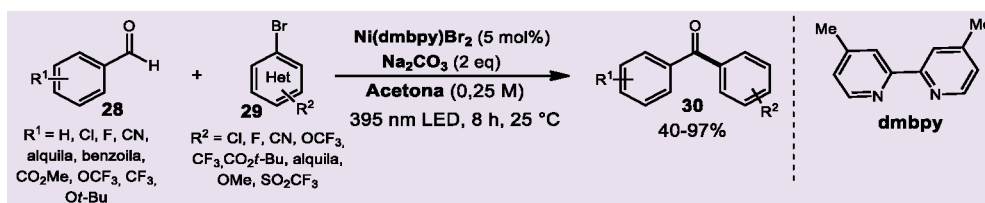
A utilização de benzofenonas como fotocatalisadores de HAT em reações enantiosseletivas já foi explorada anteriormente



Esquema 4. Aplicação de benzofenona na arilação e alquilação de ligações C-H



Esquema 5. Formação de diarilmetanos (a) via HAT (b) via ciclo paralelo de propagação



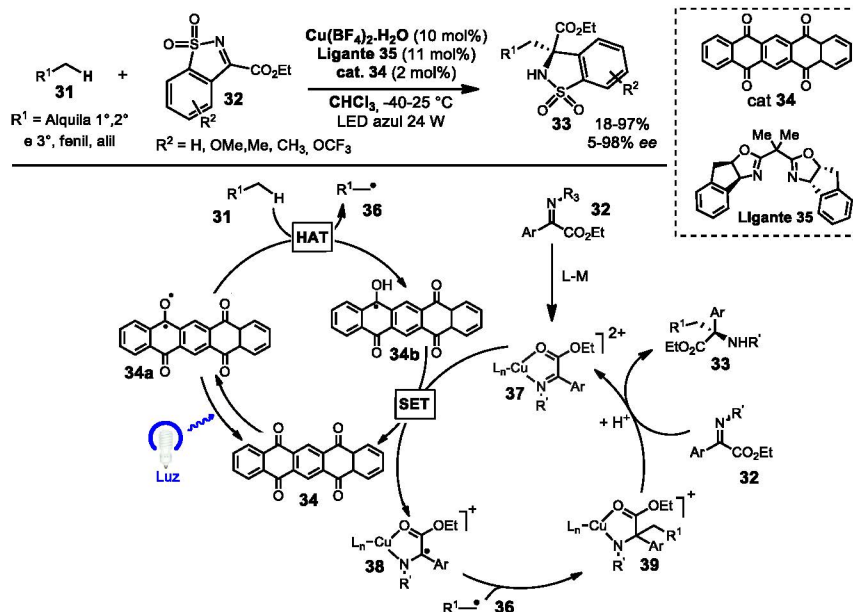
Esquema 6. Reação de arilação de benzaldeídos via catálise dual níquel-benzofenona

com o emprego de auxiliares quirais em reações de alquilação e organocatalisadores em reações aldólicas assimétricas fotooxidativas.^{25,26}

Em uma nova abordagem, Gong e colaboradores relataram a utilização de uma quinona como fotocatalisador de HAT em sinergismo com um catalisador de cobre coordenado a um ligante quiral para a funcionalização de ligações C(sp³)-H de substratos benzílicos, alílicos e alcanos desativados frente a uma série de *N*-sulfinil-iminas em altos rendimentos e enantiosseletividades. De acordo com o mecanismo proposto pelos autores o catalisador excitado **34a** gera um radical alquila **36** via HAT, ao passo que a imina **32** coordena com o catalisador metálico gerando o intermediário **37**, que oxida a semiquinona **34b** em uma etapa de SET, regenerando o fotocatalisador para um novo ciclo. O radical persistente **38** formado nesta última etapa acopla com o radical transiente **36** com regio e estereosseletividade governada pelo complexo quiral ligante-metal dando origem a espécie **39**. A etapa final de proto-desmetalacão

e troca de ligante dá origem ao produto **33** e regenera a imina coordenada **37** (Esquema 7).²⁷

Em um outro exemplo, a 2-cloro-antraquinona (**43**) foi utilizada como catalisador de HAT direta para a formação de radicais iminila com o intuito de desenvolver uma metodologia alternativa a processos que ocorrem via SET, uma vez que estes dependem do potencial redox da oxima precursora e podem formar ânions carboxilatos após a clivagem da ligação N-O de ésteres de oxima, ocasionando reações indesejadas. A estratégia desenvolvida consiste na formação do radical benzílico **44** a partir de uma etapa de HAT entre a oxima precursora **40** e o fotocatalisador **43**. Este radical por sua vez sofre cisão homolítica da ligação N-O, formando *p*-anisalaldeído e o radical iminila **45**, que após clivagem C-C origina o radical alquílico **46**. Em seguida, ocorre adição radicalar de **46** ao alceno **41** formando o radical eletrofílico **47**, que participa de uma etapa de HAT com a butanona **49** originando o produto **48**. Por fim, o ciclo catalítico retorna ao seu estado inicial após uma etapa de HAT entre a espécie do

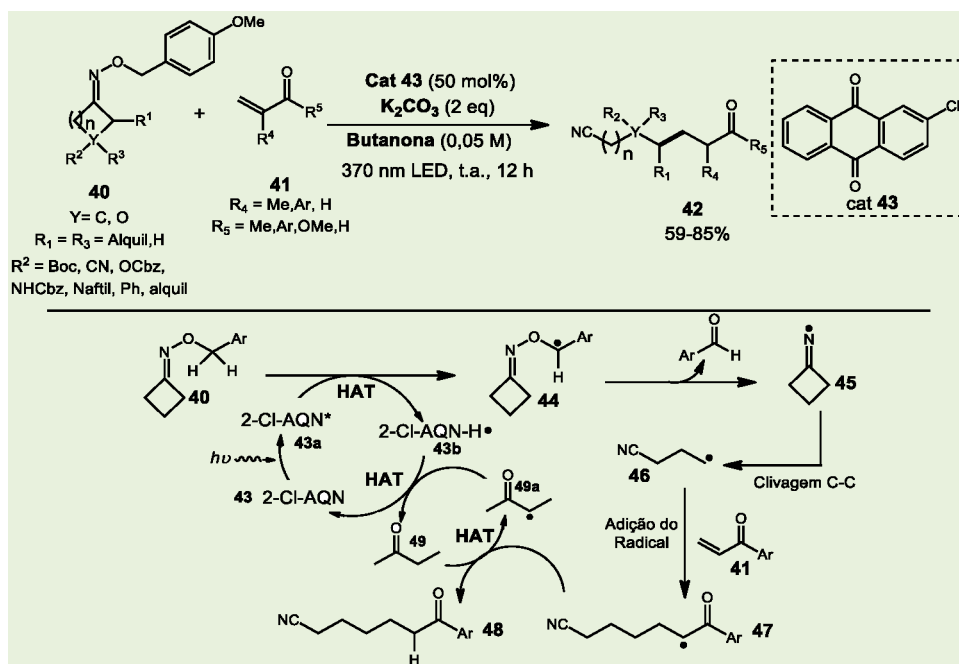


Esquema 7. Alquilação enantiosseletiva em C(sp³)-H via estratégia de HAT fotocatalítica

fotocatalisador **43b** e o radical originado a partir do solvente **49a** (Esquema 8).²⁸ Esta metodologia emprega de forma eficiente oximas contendo grupos funcionais, como ciano, éter, amina, fenila, naftila e diferentes alcenos eletrodeficientes, incluindo alcenos estericamente congestionados, levando a formação dos produtos em rendimentos que variam de 59% a 85%.

Em 2020 Fors e colaboradores desenvolveram uma metodologia de polimerização radicalar

controlada explorando a arilcetona **54** como catalisador de HAT. Esta estratégia se beneficia do ciclo fotocatalítico e do caráter eletrofílico do tripleto excitado do fotocatalisador **54a** para a formação de radicais alquílicos **58**, de maneira controlada e seletiva, a partir da abstração de hidrogênios de ligações C-H hidrídicas, ricas em elétrons, como ligações α-álcoois e ligações C-H neutras, enquanto ligações C-H ácidas, de caráter eletrodeficiente, como ligações



Esquema 8. Formação de radical iminila via HAT com posterior clivagem C-C e adição 1,4

α -ésteres permanecem inalteradas devido um efeito de incompatibilidade polar. Em seguida, o radical **58** se adiciona ao acrilato de metila (**51**) iniciando a construção da cadeia polimérica. Neste processo, as cadeias em crescimento são reversivelmente desativadas após serem capturadas pelo tritoradical **55** ou pelo dissulfeto **52**, originando espécies dormentes, não radicalares, que permanecem em equilíbrio com espécies ativas, radicalares, devido um processo de adição-fragmentação. Esse equilíbrio controla a quantidade de radicais ativos no meio reacional, assegurando que as cadeias poliméricas cresçam de maneira homogênea e evitando processos de terminação via acoplamento radical-radical. Um novo ciclo catalítico tem início após as etapas de transferência de elétron e de próton (ET/PT) entre o radical **55** e a espécie radicalar da arilcetona **55** (Esquema 9).^{29,30,31} O autor destaca que a metodologia desenvolvida pode vir a ser aplicada na formação direta de conjugados poliméricos de proteínas ou fármacos.²⁹

5. Polioxometalatos

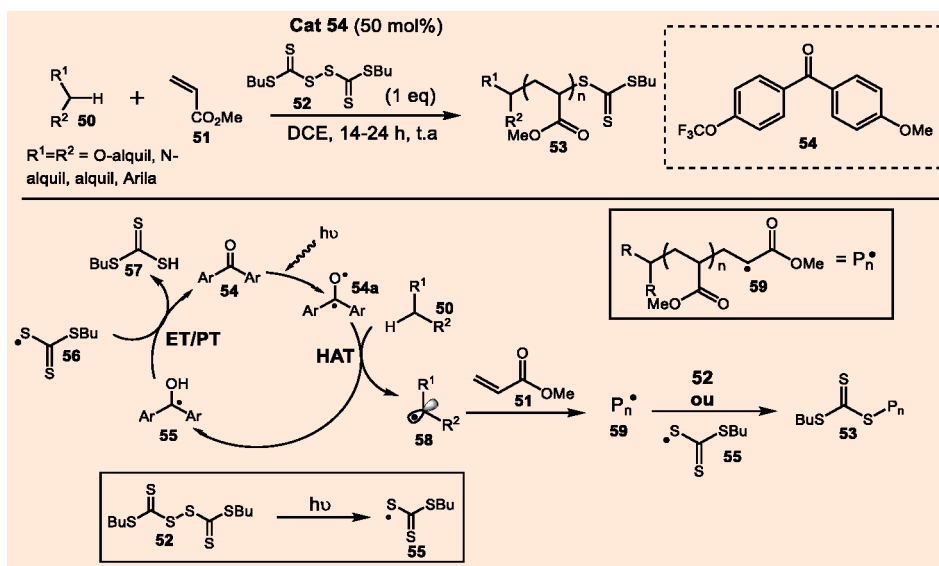
Os complexos oxometálicos sempre atraíram atenção da comunidade sintética por sua capacidade de promover ativação de hidrogênio em meios biológicos e diversos catalisadores oxometálicos foram desenvolvidos inspirando-se na natureza.³²

Polioxometalatos são clusteres inorgânicos contendo oxigênio e mais de três centros

metálicos. Seu uso como ativadores de ligação C-H, comumente restrito a oxidações³³, expandiu-se com a descoberta do decatungstato de tetrabutilamônio **2** (TBADT, $(\text{Bu}_4\text{N})_4[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]$), sendo este atualmente o principal catalisador desta classe utilizado para reações de HAT.^{13,14,34}

O controle da seletividade promovida pelo complexo oxometálico se dá por fatores polares bem como questões relativas a impedimento estérico do substrato.³⁵ Em alcanos lineares há uma seletividade para hidrogênios metínicos, seguido dos metilênicos.³⁶ Algumas conexões foram alcançadas a partir da reação do radical nucleofílico de carbono gerado após a HAT e diversos aceptores eletrofílicos, sobretudo insaturações ligadas a grupos retiradores de elétrons, promovendo alquilações, oxigenações e fluorinações^{34,37-40}, inclusive sob condições de fluxo contínuo⁴¹.

A reatividade deste cluster pode ser entendida através da excitação do seu estado fundamental para um estado excitado através de absorção de luz, em geral luz negra (UVA, cerca de 390 nm) ou luz branca, uma vez que a banda de absorção para o cluster é intensa entre 300-420 nm. Este estado excitado, do tipo singlete, sofre relaxação e cruzamento intersistema, caindo para o estado triplete quimicamente reativo **60**, que possui seu SOMO centrado no oxigênio, o que justifica sua reatividade para HAT, uma vez que essa estrutura radicalar centrada em oxigênio assemelha-se muito ao estado triplete $^3\pi^*$ das arilcetonas⁴². Assim, este estado triplete pode abstrair de forma radicalar o hidrogênio da ligação C-H, gerando um



Esquema 9. Estratégias de polimerização via fotocatalise de HAT via ativação da ligação C-H

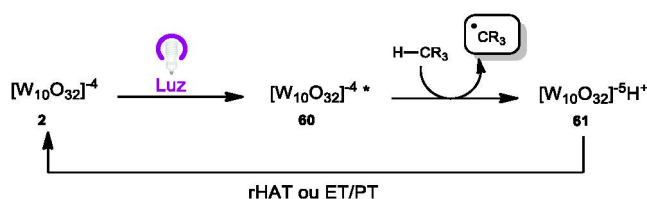
radical nucleofílico de carbono e o decatungstato em sua forma reduzida e protonada **61**. Em etapa posterior, este decatungstato será oxidado e desprotonado, através de uma HAT reversa ou ET/PT, regenerando o catalisador original para um novo ciclo (Esquema 10).⁴²

Em uma estratégia similar a reação de Minisci, Ryu e colaboradores relataram em 2017 o uso do TBADT como fotocatalisador de HAT, permitindo a arilação da ligação C(sp³)-H de amidas, éteres, alcanos e aldeídos em presença de diferentes heterociclos nitrogenados em rendimentos variando de 28% a 81%. O mecanismo proposto se inicia pela clivagem homolítica da ligação C(sp³)-H do substrato **62** pelo TBADT no estado excitado. A espécie reduzida ([W¹⁰O₃₂]⁵⁻H⁺) é oxidada pelo persulfato de potássio (K₂S₂O₈), regenerando o catalisador para um novo ciclo e liberando quantidades equivalentes de ácido e da espécie oxidante **67**. Em seguida o radical alquila **65** previamente formado é adicionado ao heterociclo protonado **63**, que é convertido ao produto de interesse **64** após oxidação do aduto radical **66** (Esquema 11).⁴³

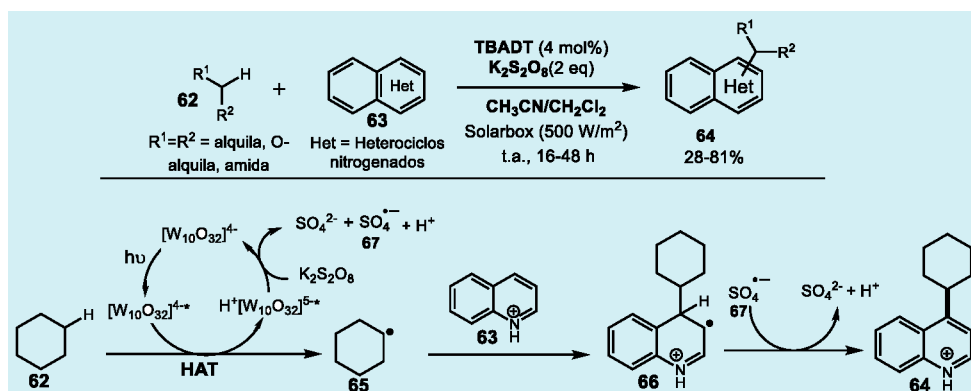
Em 2018, MacMillan e colaboradores relataram a primeira arilação e heteroarilação da ligação C(sp³)-H de diversos alcanos, éteres e carbamatos com brometos de (hetero)arila, através do acoplamento sinérgico do ciclo catalítico de HAT, promovido pelo decatungstato, com o ciclo catalítico de níquel.⁴⁴ Os rendimentos variaram

entre 25% e 72%, onde destacam-se os brometos de arila com substituintes retiradores de elétrons na posição *para*. A metodologia foi também aplicada na funcionalização tardia na síntese de derivados de moléculas complexas com interesse farmacêutico e produtos naturais.⁴⁴

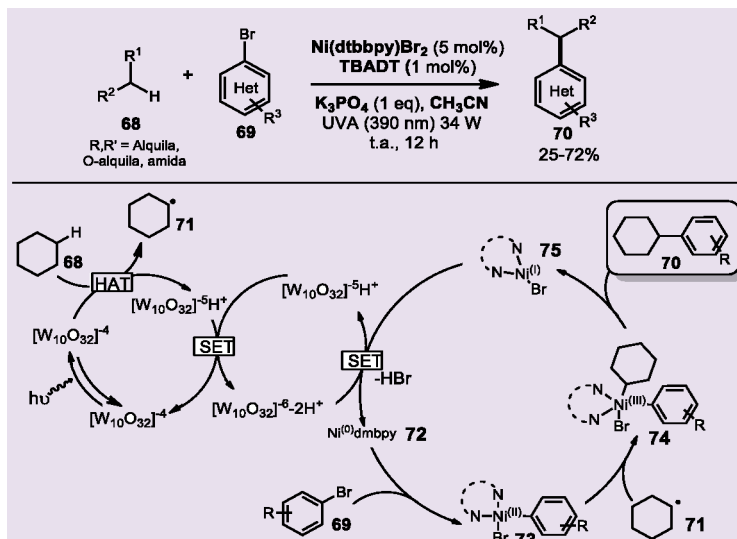
O mecanismo proposto é similar ao já apresentado no Esquema 4 para o ciclo do níquel. O radical nucleofílico **71** formado via HAT a partir do decatungstato **2** se adiciona à espécie de Ni^{II} **73** gerada após adição oxidativa do brometo de (hetero)arila **69** no catalisador de Ni⁰ **72**. A espécie de Ni^{III} **74** gerada sofre eliminação redutiva para a formação do produto **70** e de uma espécie de Ni^I **75**, que necessita ser reduzida a Ni⁰ **72** para que o ciclo catalítico recomece. Contudo, a espécie reduzida e protonada do decatungstato [W₁₀O₃₂]⁵⁻-H⁺ não tem potencial suficiente para promover esta redução, o que deveria impossibilitar esta reação (E_{1/2ox}[W₁₀O₃₂]⁵⁻/[W₁₀O₃₂]⁴⁻ = -1,0V vs Ag/AgCl e E_p[Ni(II)Br₂.dtbbpy/Ni(0) = -1,47V vs Ag/AgCl). Entretanto, o sucesso da proposta foi possível graças à tendência, em condições anidras e totalmente anaeróbias⁴², do decatungstato reduzido [W₁₀O₃₂]⁵⁻-H⁺ desproporcionar, regenerando o catalisador ativo na HAT e gerando uma espécie duplamente reduzida ([W₁₀O₃₂]⁶⁻-2H⁺), que possui potencial para reduzir a espécie de Ni^I **75** (E_{1/2ox}[W₁₀O₃₂]⁶⁻/[W₁₀O₃₂]⁵⁻] = -1,52V vs Ag/AgCl), reiniciando o ciclo catalítico (Esquema 12).⁴⁴



Esquema 10. Mecanismo geral de ativação C-H fotocatalisada por TBADT



Esquema 11. Arilação da ligação C(sp³)-H fotocatalisada por TBADT em estratégia de HAT

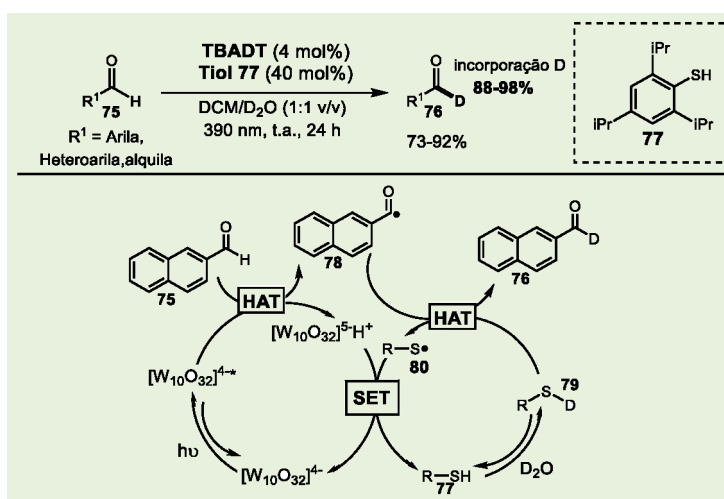


Esquema 12. Arilação de ligações C-H catalisada por TBADT e Níquel

Em 2020, Wang e colaboradores relataram o uso de TBADT e um tiol como catalisadores em reações de HAT para a deuteração seletiva do grupo formila em aldeídos aromáticos, incluindo alguns aldeídos derivados de fármacos, demonstrando sua aplicabilidade em etapas de funcionalização tardia. Aldeídos aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram seletivamente deutерados em altos rendimentos com incorporação variando de 84% a 95% enquanto aldeídos alifáticos apresentaram a inserção de deutério variando de 90% a 95% na porção formila, de maneira não seletiva, com inserção de deutério também em posições C-H α -carbonila. O mecanismo proposto se dá pelo TBADT no estado triplete excitado abstraindo o hidrogênio do aldeído **75** levando à formação do

radical nucleofílico **78**. Paralelamente, o tiol **77** sofre uma reação de troca com o D₂O gerando o intermediário **79**, que funciona como fonte de deutério, transferindo-o para **78** através de uma reação de HAT, formando o radical **80** e o aldeído deutерado **76**. Na etapa final, o radical **80** participa de uma etapa de SET frente ao TBADT reestabelecendo ambos os catalisadores para um novo ciclo (Esquema 13).⁴⁵

Recentemente, Noël e colaboradores relataram um protocolo eficiente e seletivo para a ativação de ligações C(sp³)-H de alcanos de baixo peso molecular utilizando o decatungstato em um sistema de fluxo contínuo (Esquema 14).⁴⁶ Dessa forma, metano, etano, propano e isobutano foram ativados através de HAT com o decatungstato, originando radicais centrados em carbono que após trapeamento com



Esquema 13. Reação de deuteração da ligação C-H de aldeídos via HAT por TBADT

uma série de aceptores de Michael formaram os produtos de hidroalquilação em bons rendimentos e com alta sítiosseletividade.⁴⁶

A ativação de alcanos gasosos via HAT e fotocatalise em condições de fluxo contínuo já havia sido anteriormente relatada por Hu e colaboradores.⁴⁷ Neste trabalho foram realizadas aminações, alquilações e arilações de alcanos a partir do emprego de sais de cério e álcoois simples, como fotocatalisadores e catalisadores de HAT, respectivamente. No entanto, esta metodologia apresenta menor sítiosseletividade do que a discutida anteriormente.⁴⁷

O emprego de fluxo contínuo é indispensável para a eficácia da ativação C(sp³)-H de alcanos de baixo peso molecular, uma vez que, oferece a possibilidade de ajuste da pressão do reator, assim os alcanos gasosos são forçados a interagirem com a fase líquida da reação e a HAT com o decatungstato é favorecida. Além disso, o microrreator de fluxo contínuo utilizado proporciona uma irradiação homogênea da reação e oferece maior segurança para a aplicação desses gases combustíveis.⁴⁶

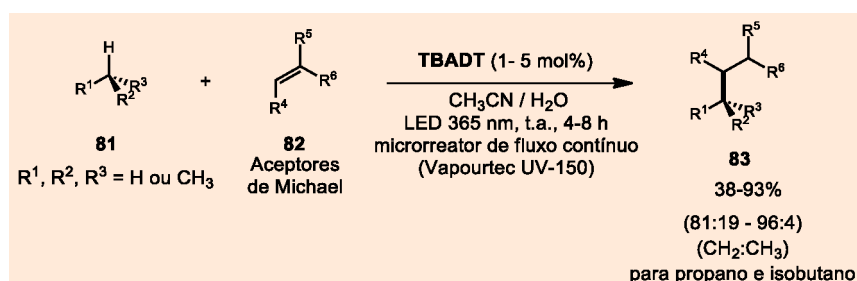
6. Eosina Y

Apesar do amplo escopo de funcionalizações relatadas com o uso de catalisadores de HAT direta, principalmente arilcetonas e o ânion decatungstato, a busca de novos catalisadores se faz necessária, tendo em vista que, os poucos exemplos de

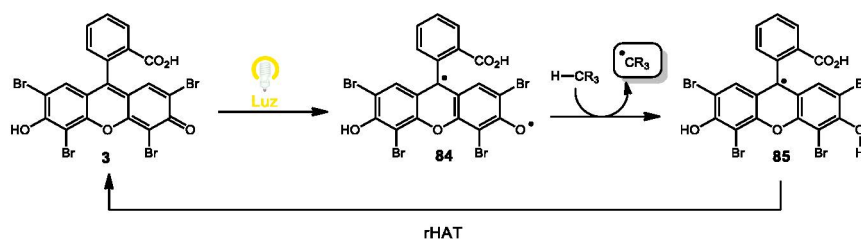
catalisadores disponíveis e algumas limitações, como a suscetibilidade do radical cetil, oriundo de arilcetonas, em participar de reações indesejadas, por exemplo dimerizações. Recentemente, surgiram exemplos com aplicabilidade sintética envolvendo a Eosina Y.⁴⁸ Esse xanteno demonstrou-se eficaz para a ativação C-H em quantidades pequenas, de cerca de 2 mol%, carga catalítica considerada baixa para organofotocatalise; é excitado por luz visível; além de ser comercialmente disponível por um preço acessível.⁴⁹

O mecanismo proposto para a HAT através da Eosina Y envolve sua ativação pela luz, levando-a a um estado triplete reativo com spin centrado no oxigênio **84**. Esse estado é capaz de promover HAT, gerando uma espécie radicalar estável **85** devido a efeitos captodativos e estéreo. Essa estabilidade impede a participação desse radical em reações paralelas colaterais de acoplamento, como é o caso com as arilcetonas, o que é responsável por sua baixa carga catalítica. Uma HAT reversa retorna a Eosina Y para seu estado fundamental, pronta para um novo ciclo catalítico (Esquema 15).⁴⁸

Em 2018, Wu e colaboradores relataram a primeira utilização da Eosina Y como fotocatalisador para HAT direta na funcionalização de ligações C(sp³)-H de éteres, tioéteres, amidas, álcoois, aldeídos, carbonos benzílicos e alcanos frente a diferentes alcenos eletrodeficientes levando a formação de produtos em rendimentos de 32% a 98%. Estudos anteriores indicam a participação da Eosina Y aniônica em etapas de SET em ciclos redox,



Esquema 14. Alquilação de alcanos gasosos utilizando decatungstato e condições de fluxo contínuo



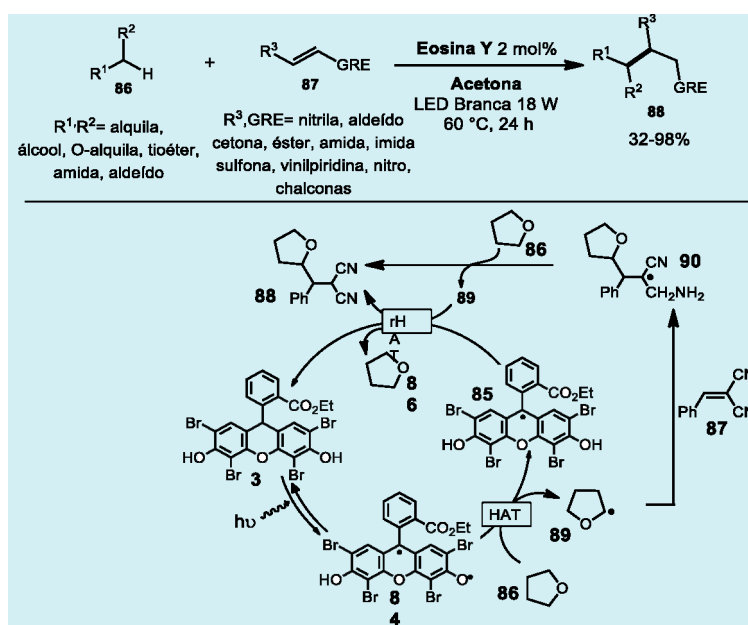
Esquema 15. Mecanismo geral de ativação C-H fotocatalisada por Eosina Y

entretanto Wu e colaboradores demonstraram que a espécie neutra, que possui maior absorção no comprimento de onda da LED azul e branca, atua como catalisador de HAT. O autor propõe que a reação ocorra por ativação C-H via etapa de HAT a partir da Eosina Y ativada pela luz com formação do radical nucleofílico centrado em carbono **89**. Esta espécie é interceptada pelo alceno deficiente em elétrons **87** dando origem ao aduto radical **90** onde, após etapa de HAT com o substrato **86**, temos a formação do produto de alquilação e o radical **89**, que fará a HAT reversa com o fotocatalisador, regenerando a Eosina Y no estado fundamental para um novo ciclo (Esquema 16).⁴⁸ Posteriormente, Singh e colaboradores demonstraram que ligações C(sp³)-H de aminas primárias também podiam ser ativadas de forma eficiente a partir de HAT direta com a Eosina Y em acetonitrila sob temperatura ambiente e irradiação com leds azuis. Dessa forma, 14 produtos de alquilação com estirenos foram obtidos com rendimentos variando de 65% a 97%.⁴⁹

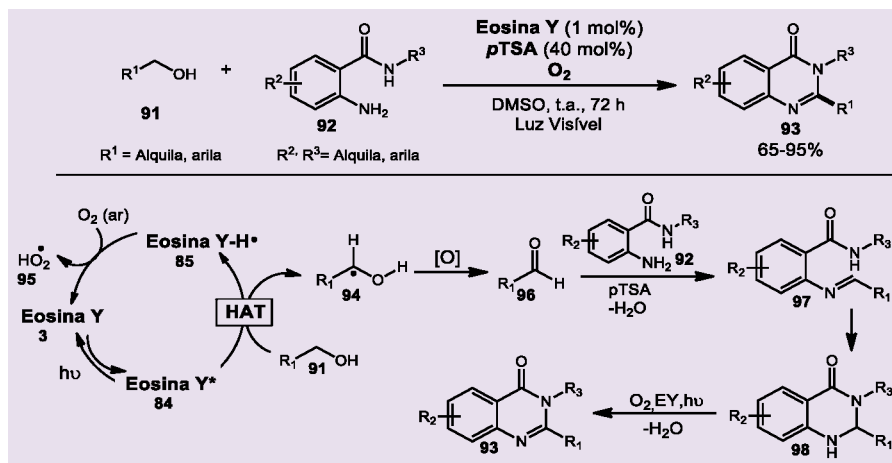
Em 2019, Xu e colaboradores relataram a utilização da Eosina Y para a ativação C(sp³)-H α-OH de álcoois para oxidação a aldeídos, com consequente formação de quinazolininas em uma reação *one-pot*. A metodologia pode ser aplicada a diferentes álcoois benzílicos e alifáticos frente a benzamidas permitindo a obtenção de produtos em rendimentos variando de 65% a 95%. Estudos mecanísticos indicam a formação do radical nucleofílico centrado em carbono

94 após etapa de HAT com a Eosina Y* **84**. O oxigênio presente no meio oxida o catalisador **85** regenerando-o para um novo ciclo e formando o radical hidroperoxila **95**. Este por sua vez oxida o radical **94** previamente formado, dando origem ao aldeído **96**, o qual reage com a benzamida **92** formando uma base de Schiff **97** que, após ciclização intramolecular, origina o intermediário **98**. Este sofre nova ativação C-H promovida pela Eosina Y, com consequente oxidação e formação da quinazolina **93** (Esquema 17).⁵⁰

O grupo de Wu também reportou a primeira síntese assimétrica de compostos 1,4-dicarbonílicos utilizando a estratégia de HAT direta com Eosina Y, através da ativação de aldeídos e consequente adição a *N*-acil-3,5-dimetilpirazóis **100** insaturados com geometria *E*.⁵¹ Dessa forma, foram capazes de ativar diversos aldeídos alifáticos e aromáticos, e até mesmo outras ligações C-H hidrídicas como α-heteroátomo para a formação de produtos em rendimentos variando de 23% a 99% e enantiosseletividades entre 14% e 99%. A indução assimétrica é promovida pelo complexo quirral de ródio **102**, que atua como ácido de Lewis coordenando com a carbonila dos substratos do tipo **100**, e se mostra robusto por permitir a adição radicalar a diversos pirazóis insaturados, tanto alifáticos como aromáticos e até mesmo com grupos volumosos. É importante ressaltar que, como o pirazol é um bom grupo de saída, esta estratégia permite a posterior funcionalização dos produtos



Esquema 16. Alquilação de ligações C-H via HAT direta usando Eosina Y



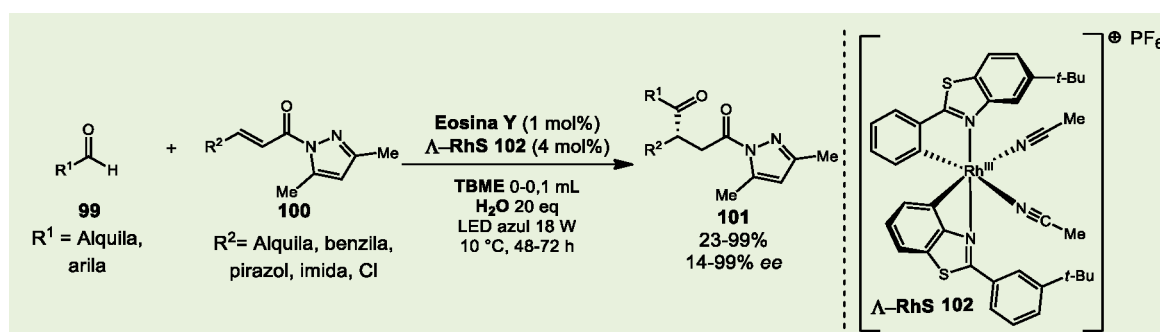
Esquema 17. HAT direta com Eosina Y para formação de quinazolinonas

obtidos através de substituição nucleofílica à carbonila, permitindo assim a obtenção de uma diversidade de compostos carbonílicos de forma quiral (Esquema 18).⁵¹

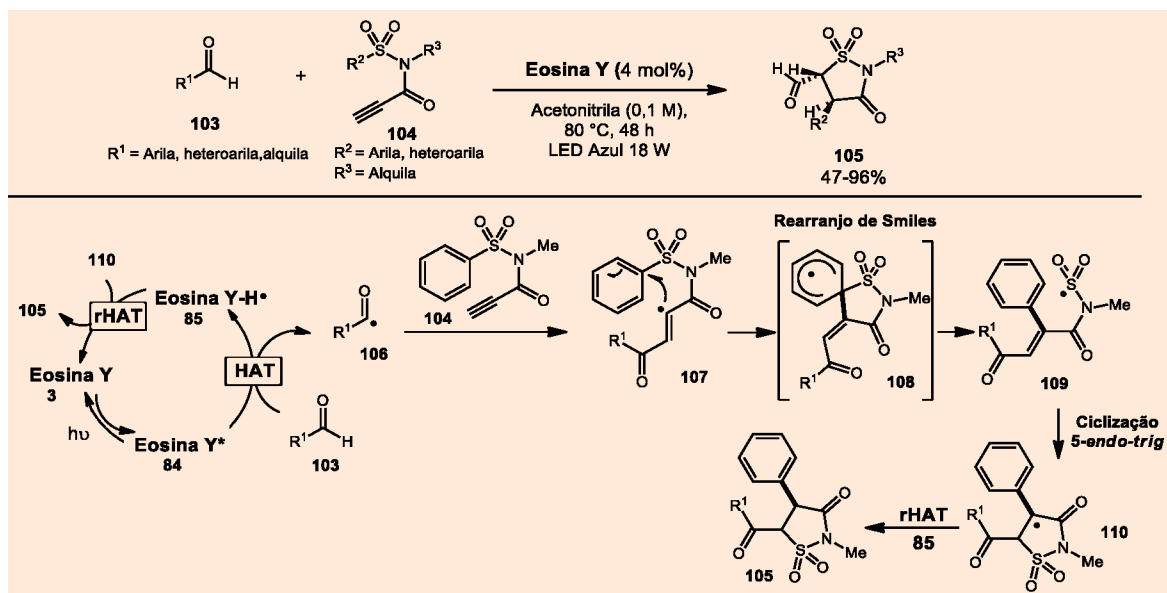
Posteriormente, este mesmo grupo de pesquisa explorou a ativação de aldeídos via HAT com a eosina Y em conjunto com rearranjo radicalar de Smiles a fim de obter isotiazolidinonas **105** altamente funcionalizadas (Esquema 19).⁵² A partir desta reação, diferentes aldeídos, *N*-arilsulfonil ou *N*-heteroarilsulfonil propiolamidas foram empregados obtendo-se os produtos correspondentes em rendimentos que variam de 47% a 96%. Este protocolo possibilita a manutenção do grupo sulfonil, interessante do ponto de vista medicinal, enquanto, em metodologias de fotocatalise anteriores, o rearranjo de Smiles é seguido de uma etapa entropicamente favorecida de dessulfonilação.⁵² O mecanismo proposto inicia-se com a formação do radical acila **106** após etapa de HAT entre o aldeído e a espécie excitada da eosina Y. Em seguida, ocorre adição do radical acila à ligação tripla da *N*-arilsulfonil propiolamida **104** formando o radical vinílico **107**, que inicia o

rearranjo de Smiles resultando na formação do radical sulfonil **109**. Este sofre ciclização *5-endo-trig* originando o radical centrado em carbono **110** que posteriormente regenera a eosina Y através de etapa de HAT reversa e fornece o produto **105**.⁵²

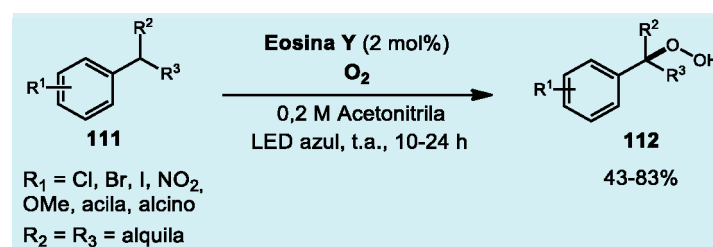
Hidroperóxidos benzílicos são estruturas presentes em diversos produtos naturais com interesse biológico, além de serem materiais de partida na síntese de arenos *O*-substituídos e precursores de radicais oxigenados valiosos para a química de materiais, para a catálise e química organometálica e para investigações bioinorgânicas.⁵³ Contudo, são poucos os trabalhos que se debruçam em sua síntese de forma direta e descomplicada. Recentemente, Xing e colaboradores desenvolveram uma metodologia eficiente para a hidroperoxidação de ligações C(sp³)-H benzílicas empregando eosina Y e oxigênio molecular, como oxidante, obtendo os respectivos produtos em rendimentos que variam de 43% a 83% (Esquema 20).⁵⁴ A reação não ocorre com o emprego de substratos heteroaromáticos e apresenta menor rendimento para substratos contendo grupos doadores no anel benzênico.



Esquema 18. Adição enantiosseletiva de radicais gerados por HAT direta com Eosina Y



Esquema 19. Exploração da ativação de aldeídos via HAT com eosina Y como agente promotor do rearranjo radicalar de Smiles



Esquema 20. Hidroperoxidação de ligações C(sp³)-H benzílicas com Eosina Y

7. Cátion Uranila

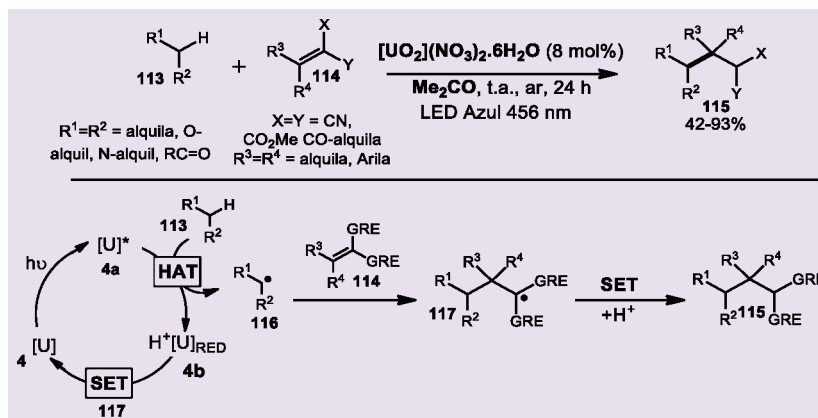
O cátion Uranila (UO_2^{2+}) **4** possui pouca aplicabilidade sintética como fotocatalisador, tendo sido reportado a oxidação⁵⁵, a fluorinação⁵⁶ e mais recentemente a alquilação⁵⁷ de diversos hidrocarbonetos. Estudos fotoquímicos acerca do cátion Uranila (UO_2^{2+}) sob luz azul (450-495 nm) demonstraram seu alto potencial oxidante no estado excitado ($E^0 = +2,6 \text{ V}$) e sua capacidade de abstrair átomos de hidrogênio de ligações C(sp³)-H desativadas (BDE > 100 kcal/mol), sendo capazes de formar radicais centrados em átomos de carbono.⁵⁵

Em 2019, Ravelli e colaboradores relataram a utilização do cátion Uranila como fotocatalisador de HAT na funcionalização de cicloalcanos, aldeídos, éteres, acetais e amidas via adição radicalar a diferentes olefinas eletrodeficientes.⁵⁷ A metodologia apresentou tolerância a diferentes

grupos funcionais e permitiu a obtenção dos produtos de alquilação em rendimentos variando de 42% a 93%. Estudos mecanísticos indicam a formação da espécie excitada por LED azul $[U]^*$ **4a** responsável pela ativação do substrato via HAT. A espécie com radical centrado em carbono **116** é então interceptada pela olefina eletrodeficiente **114**, gerando o radical eletrofílico **117** que é capaz de realizar uma etapa de SET com o fotocatalisador reduzido **4b**, regenerando-o para um novo ciclo e formando um carbânion que, após protonação, dá origem ao produto de alquilação **115** (Esquema 21).⁵⁷

8. HAT Indireta

Podemos dividir a HAT indireta em duas subclasses de reações: as intermoleculares e as intramoleculares. A ativação intramolecular, ocorre majoritariamente com a formação de



Esquema 21. Funcionalização de ligações C(sp³)-H via cátion uranila catalisador de HAT

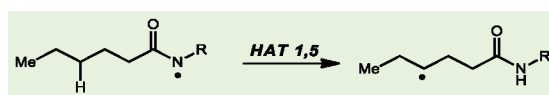
radicais de nitrogênio, geralmente amidila, ou oxigênio e posterior migração de hidrogênio de posições remotas, gerando radicais de carbono que podem ser funcionalizados (Esquema 22).⁵⁸

Nesta revisão, trataremos apenas de reações de HAT intermoleculares, ou seja, aquelas onde o abstrator de hidrogênio não está na molécula que possui a ligação C-H hidrídica. Desta forma, na HAT indireta intermolecular, um fotocatalisador ativa um catalisador de HAT através de SET, PCET ou ET e este, uma vez ativado, abstrai um hidrogênio do substrato. Os três ciclos (Fotocatalisador, HAT e da reação em si) precisam atuar de forma sinérgica, pois tanto o catalisador de HAT quanto o fotocatalisador precisam ser regenerados. Existem diversos catalisadores capazes de efetuar HAT indireta intermolecular, sendo os mais comuns aqueles cuja espécie ativa para HAT é um radical centrado em enxofre, nitrogênio, oxigênio e halogênios.^{13,14} Alguns exemplos são mostrados no Esquema 23.

9. Catalisadores de HAT Oxigenados

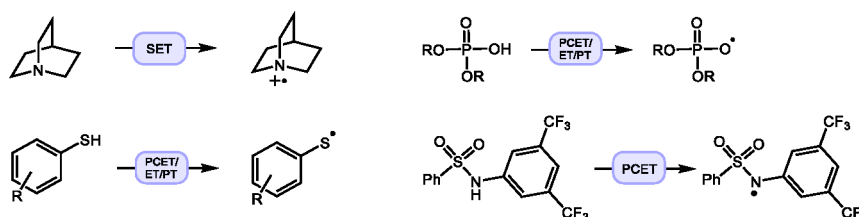
No caso de abstratores baseados em oxigênio, é necessário que haja uma ligação O-X lábil, para que haja formação de radical centrado em oxigênio. A etapa de HAT promove a formação de uma ligação O-H estável, sendo essa a força motriz da reação, termodinamicamente.¹³

Os peróxidos são bons exemplos de precursores de radicais em oxigênio, e a química clássica tem diversos exemplos de reações com essas espécies. No âmbito da HAT dentro da catálise fotorredox, um abstrator que se destaca na literatura por sua aplicabilidade sintética é o *tert*-butil-hidroperóxido (TBHP, **118**), que pode ser ativado pelo fotocatalisador por dois mecanismos: por redução (SET), gerando o radical **119** e ânion hidroxila; ou por transferência de energia (ET), gerando o radical **119** e o radical hidroxila (Esquema 24).¹³

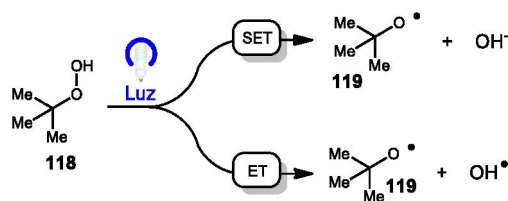


Esquema 22. Exemplo de ativação remota por HAT intramolecular

■ Exemplos de Catalisadores para HAT indireta



Esquema 23. Exemplos de diferentes catalisadores de HAT

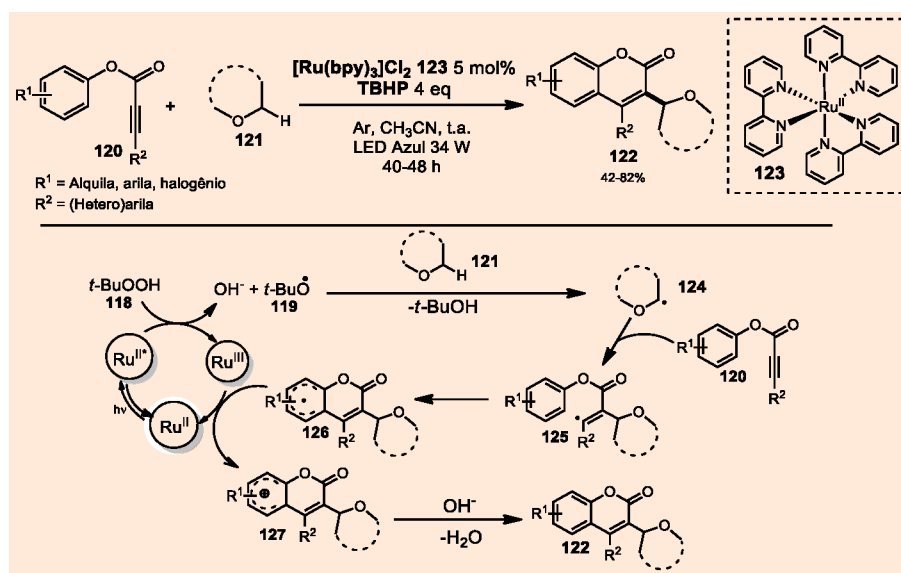


Esquema 24. Mecanismos de ativação do TBHP por via fotocatalítica

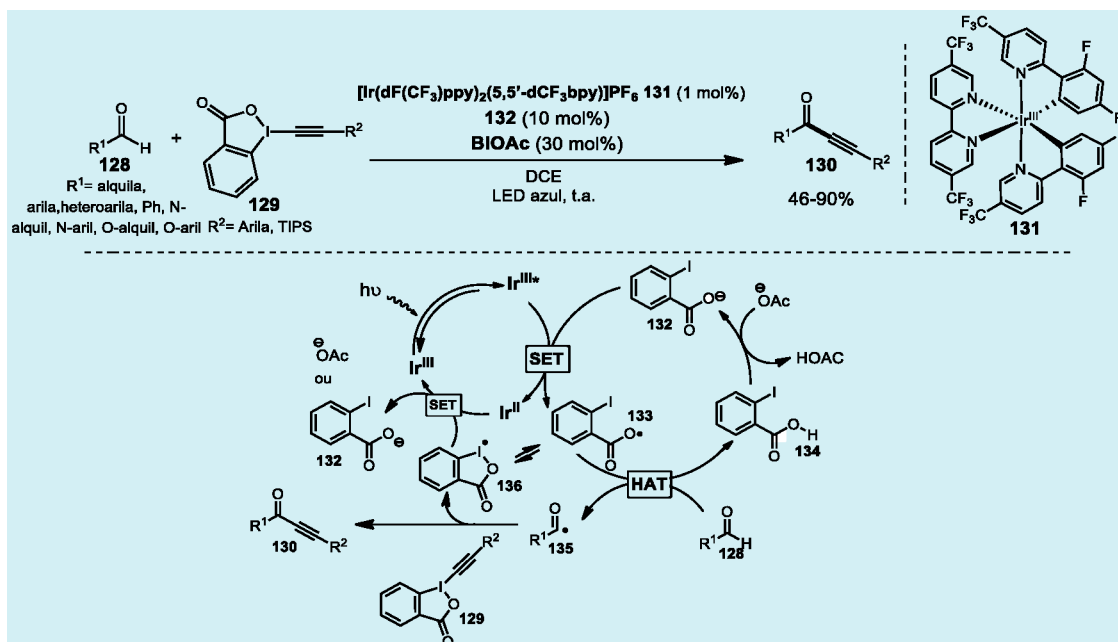
Esse abstrator já foi empregado na ativação de diversas estruturas, como aldeídos, éteres e álcoois para a formação de ligações C-C, C-S, C-Cl.⁵⁹ Em 2016, o grupo de She utilizou essa estratégia na síntese de cumarinas a partir de fenil-3-arylpropiolatos **120** e éteres. O grupo relata rendimentos de moderados a bons, sendo os melhores resultados obtidos usando os arilpropiolatos com substituintes alquílicos. De acordo com o mecanismo proposto pelo grupo, o catalisador de rutênio **123** promove a ativação do TBHP através de uma SET, formando o radical *tert*-butoxila **119**, que promoverá a abstração do hidrogênio α -heteroátomo no éter **121**. O radical **124** formado adiciona à tripla ligação do arilpropiolato **120**, levando à formação do radical vinílico **125** que, por sua vez, adiciona ao anel aromático adjacente, formando o intermediário **126**. Após a oxidação desse intermediário, com consequente redução e regeneração do catalisador de rutênio, ocorre a rearomatização do anel benzênico, levando ao produto **122** (Esquema 25)⁶⁰.

Em 2016, Glorius e colaboradores relataram a capacidade de ânions benzoatos se comportarem como catalisadores de HAT

em uma metodologia fotorredox, permitindo a ativação e funcionalização de ligações C(sp³)-H em diferentes substratos.⁶¹ Um trabalho subsequente foi publicado⁶², demonstrando a aplicabilidade de benzoatos na ativação seletiva de ligações C(O)-H de aldeídos (BDE = 89,4 kcal.mol⁻¹) em detrimento de outras ligações C(sp³)-H (96,5 kcal.mol⁻¹) dado as diferenças de BDE. A metodologia desenvolvida permitiu a alquilação de ligações XC(O)-H (X = C, N, O) em rendimentos variando de 46% a 90% sendo também utilizados em etapas de funcionalização tardia de fármacos. A reação se dá pela oxidação do 2-iodobenzoato **132** pelo catalisador de Ir^{III} excitado por LED azul, gerando o radical **133** que participa de uma etapa de HAT com o aldeído **128**. O radical acila **135** formado nesta etapa se adiciona ao substrato eletrofílico etinilbenziodoxolona (reagente EBX) **129** dando origem ao produto de interesse com simultânea eliminação do radical **136**. Este sofrerá uma etapa de SET reoxidando o catalisador de Ir^{II}, ou, alternativamente, entrará no ciclo de HAT (Esquema 26).



Esquema 25. Síntese de cumarinas usando HAT indireta com TBHP



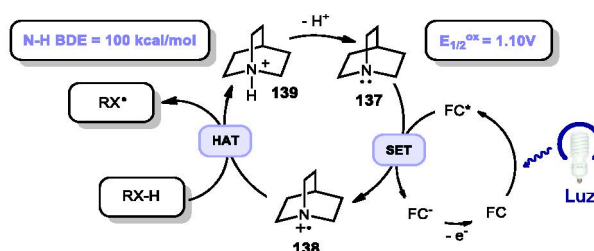
Esquema 26. Alquinilação fotocatalisada via Iodo-benzoatos como catalisadores de HAT

10. Catalisadores de HAT Nitrogenados: Quinuclidina

A quinuclidina **137**, formalmente conhecida como 1-Azabicyclo[2.2.2]octano, é uma amina terciária presente em um sistema bicíclico, rígido, que vem atraindo crescente interesse pelo seu emprego como catalisador de HAT indireto em cooperação com metodologias fotorredox.⁶³⁻⁶⁵ Quando empregada em associação a uma metodologia fotorredox, inicialmente, ocorre a excitação do complexo fotocatalisador pela luz, tornando-o apto a ativar a quinuclidina. Esta ativação, que frequentemente ocorre por um processo de SET, leva à oxidação da mesma ($E_{1/2}^{ox} = +1.1$ V vs. SCE in CH_3CN), gerando um cátion radical **138**. Este é o responsável por abstrair o hidrogênio do substrato (RX-H) através de uma etapa de HAT, levando à formação de um radical nucleofílico (RX·), que pode participar de inúmeras

reações com diferentes aceptores eletrofílicos. Em seguida, a quinuclidina **137** é regenerada por uma base presente no meio reacional, e o fotocatalisador é re-oxidado, dando início a um novo ciclo catalítico (Esquema 27).⁶³

O cátion radical **138** possui caráter eletrofílico e abstrai preferencialmente hidrogênios de sítios com maior caráter hidrídico, respeitando sempre o requisito de complementariedade polar. Outro fator importante já mencionado, é a diferença existente entre a energia de dissociação da ligação C-H que será clivada e a energia da ligação N-H formada. A quinuclidina protonada possui energia de dissociação (BDE) da ligação N-H aproximadamente igual a 100 kcal/mol, valor superior ao de outros catalisadores amplamente utilizados, como tióis (S-H BDE = 87 kcal/mol). Conseqüentemente, a quinuclidina é capaz de ativar ligações C-H mais fortes, ampliando o escopo de substratos que podem ser funcionalizados via HAT.⁶³



Esquema 27. Ciclo catalítico geral da quinuclidina em metodologia fotorredox

Sua escolha dentre outras aminas terciárias pode ser justificada por fatores diretamente ligados a sua estrutura bicíclica, que evita a desprotonação α -heteroátomo indesejada uma vez que a sobreposição orbitalar H-C-N que torna o hidrogênio mais ácido é deficiente⁶⁶, além de possuir menor impedimento estérico em torno do par de elétrons livres do nitrogênio.^{67,68}

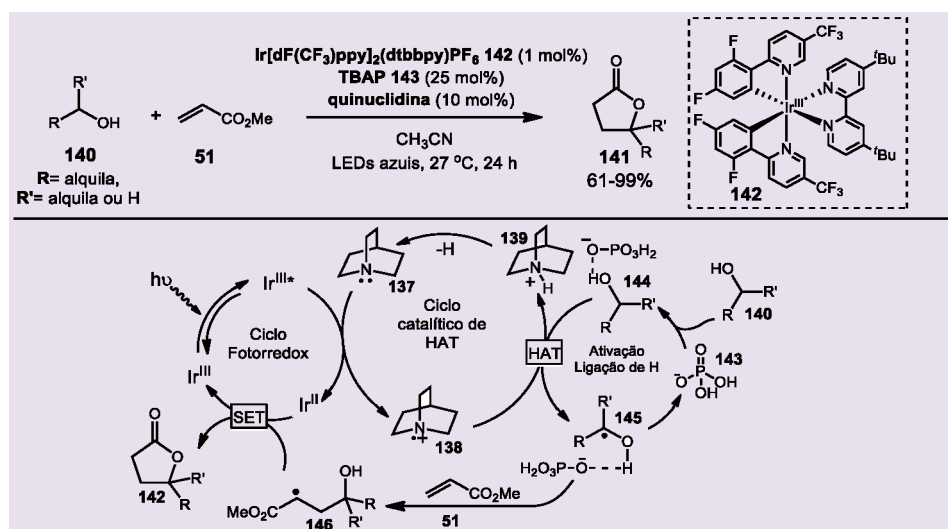
Pioneiramente, MacMillan e colaboradores reportaram, em 2015, uma metodologia para a alquilação seletiva da ligação α -OH de uma série de álcoois, primários e secundários, com o acrilato de metila, incluindo exemplos de álcoois complexos, contendo ligações mais fracas, como C-H α -éteres, α -cetonas, alílicas e benzílicas. A metodologia reportada foi a primeira a utilizar a quinuclidina em conjunto a um fotocatalisador, e consiste em um ciclo catalítico triplo, unindo as estratégias fotorredox, HAT e a ativação do álcool via ligação de hidrogênio para a formação dos produtos de alquilação/lactonização com rendimentos que variaram de 61% a 93% (Esquema 28).⁶⁹

Nesta reação, o fotocatalisador de Ir^{III} é excitado após exposição à luz e oxida a quinuclidina **137** via SET. Em seguida, o cátion radical quinuclidínio **138** abstrai o hidrogênio α -OH do substrato **144**, ativado via ligação de hidrogênio com o fosfato de tetrabutilamônio (TBAP) **143**, gerando o radical alquila **145**. Este se adiciona ao acrilato de metila **51**, gerando um novo radical **146**, que sofre redução via SET pelo complexo de Ir^{II}, regenerando o fotocatalisador para um novo ciclo. Posteriormente, o carbânion formado sofre protonação, seguida de lactonização gerando o produto ciclizado **141**. Paralelamente,

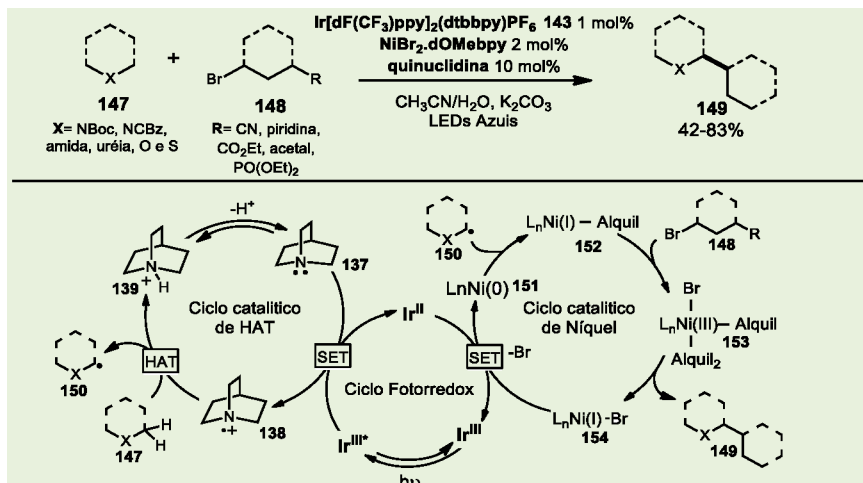
a quinuclidina protonada **139** sofre uma desprotonação, sendo regenerada para um novo ciclo de HAT (Esquema 28).⁶³

Em trabalhos posteriores, MacMillan e colaboradores continuaram a explorar o potencial da quinuclidina **137**, que seletivamente interage com ligações C-H hidrídicas mesmo que existam ligações mais fracas neutras ou ácidas. Esses novos trabalhos possuem como inovação a junção de um ciclo organometálico aos ciclos fotorredox e de HAT, possibilitando a utilização de brometos de arila⁶⁴ e brometos de alquila⁷⁰ como parceiros de acoplamento, tornando mais amplo o escopo de conexões possíveis. A alquilação seletiva de ligações C(sp³)-H α -heteroátomo realizada a partir de diferentes brometos de alquila é um ótimo exemplo da utilidade desta estratégia de catálise tripla. Neste exemplo, uma série de carbamatos, éteres, tioéteres, algumas amidas, uréias e derivados de aminoácidos, cíclicos e acíclicos, foram alquilados em rendimentos variando de 42% a 83% (Esquema 29).

A reação se dá inicialmente pela inserção do radical nucleofílico **150** formado após a etapa de HAT, à esfera de coordenação do complexo de Ni⁰ **151**. Em seguida, ocorre a adição oxidativa do brometo de alquila **148** na espécie de Ni^I **152**, levando à formação de um complexo organometálico de Ni^{III} **153**, que, por sua vez, sofre eliminação redutiva formando o produto alquilado **149** e complexo de Ni^I **154**. Os ciclos fotorredox e organometálico retornam ao seu estado inicial após uma etapa de SET entre Ir^{II} e **154**. O autor não descarta a possibilidade da adição oxidativa ocorrer primeiro, na espécie de Ni⁰ **151**, seguida da adição



Esquema 28. Alquilação ligações α -OH via HAT, fotocatalise e ligação de hidrogênio



Esquema 29. Alquilação seletiva de ligações α -heteroátomo via HAT e metalofotorredox

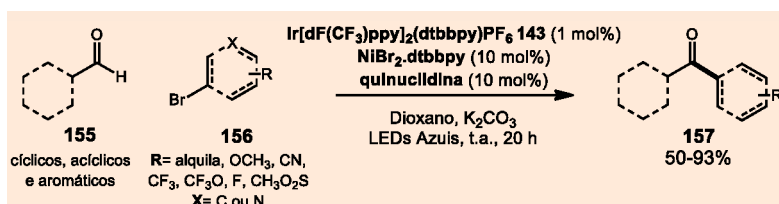
radicalar ao complexo metálico (Esquema 29).⁷⁰ Determinou-se também que a funcionalização de alguns substratos com mais de uma ligação C-H hidrídica foi governada pelo efeito estérico na etapa de HAT, ocorrendo preferencialmente em posições menos impedidas.⁷⁰

Tendo como base a catálise tripla descrita anteriormente (Esquema 29), MacMillan e colaboradores desenvolveram um protocolo utilizando a quinuclidina para a formação direta de radicais acila a partir de aldeídos ($\text{Csp}^2\text{-H}$ acíclica BDE = 89 kcal/mol) cíclicos, acíclicos e aromáticos, em que os radicais formados acoplam com brometos de arila e alquila e vinila (Esquema 30).⁶⁵ Após investigação do escopo reacional foi verificada uma excelente tolerância a grupos funcionais, com formação de produtos em rendimentos variando de 50% a 92%, destacando, porém, a necessidade de um maior número de equivalentes para aldeídos aromáticos devido ao menor caráter hidrídico do hidrogênio alvo, tornando mais lenta a etapa de HAT. O autor ressalta que este foi o primeiro relato de acoplamento entre os aldeídos **155** e brometos de alquila **156** em uma única etapa para a formação de alquil-cetonas **157**.⁶⁵

Concomitantemente, Liu e colaboradores também desenvolveram uma metodologia similar

ao exemplo discutido anteriormente, onde após a etapa de HAT entre a quinuclidina e o aldeído, o radical acila formado foi adicionado a diversos alcenos eletrodeficientes, levando à formação de alquil e arilcetonas. Além disso, a catálise tripla envolvendo níquel, catalisador fotorredox de irídio e quinuclidina foi empregada na arilação de aldeídos. O escopo de brometos de arila investigado por Liu é mais restrito e apresenta rendimentos baixos a moderados na faixa de 15% a 60%, além disso, o autor relata a formação de produtos de protodesalogenação.⁷¹

Um grande desafio em protocolos de catálise metalofotorredox está na funcionalização de álcoois e aminas de forma seletiva, evitando a formação de produtos *O* e *N*-funcionalizados. Um importante avanço foi alcançado em 2018 por MacMillan e colaboradores, com o estabelecimento de uma metodologia eficaz para a arilação direta de ligações $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ $\alpha\text{-OH}$ a partir de diferentes brometos de arila e heteroarila **159** permitindo a formação de produtos em rendimentos variando de 40% a 83% (Esquema 31).⁷² em álcoois lineares, ramificados, cíclicos além de exemplos de substratos possuindo ligações C-H benzílicas e α -heteroátomo, e vizinhas α -amidas e éteres. A metodologia demonstrou



Esquema 30. Arilação direta de aldeídos via estratégia de catálise tripla

ser seletiva para a posição α -OH de álcoois lineares, ramificados, cíclicos além de exemplos de substratos possuindo ligações C-H benzílicas e α -heteroátomo, e tolerante a diferentes grupos funcionais. O mecanismo proposto é similar ao exemplo apresentado no Esquema 28, o álcool **158** é previamente desprotonado com formação de um alcóxido metálico *in situ*, devido à presença de base, e um ácido de Lewis. A ligação do metal ao alcóxido formado aumenta o caráter hidrídico da ligação C-H α -álcool e é estável o suficiente para não sofrer transmetalização com o níquel. Em contraste, ligações C-H α -aminas são desativadas após coordenação com o ácido de Lewis, uma vez que o caráter hidrídico da ligação C-H α -aminas diminui após a formação do cátion amônio.⁷²

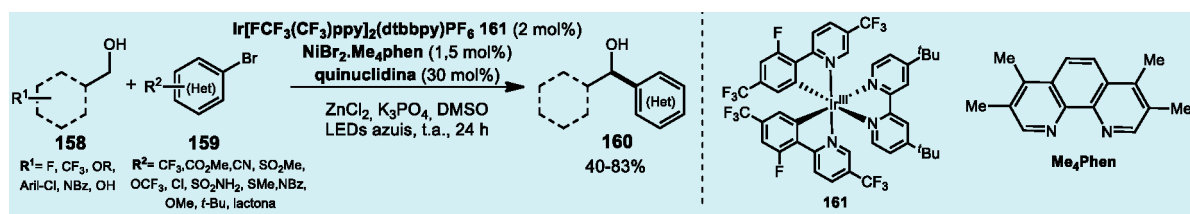
Em uma abordagem similar à previamente descrita, Rovis e colaboradores relataram a alquilação seletiva da ligação C(sp³)-H α -NH₂ com acrilatos. Uma série de aminas primárias lineares, ramificadas, contendo substituintes cíclicos, bicíclicos ou heterociclos nitrogenados, foram testadas permitindo a obtenção de produtos em rendimentos variando de 43% a 75%. A estratégia utilizada explora a reação reversível entre aminas primárias e CO₂, gerando carbamatos de alquilamônio. Após etapa de SET mediada pelo complexo de Ir^{III} excitado, o cátion radical quinuclidínio **138** é atraído eletrostaticamente

pelo oxigênio do carbamato de alquilamônio **165** gerado *in situ*, permitindo a abstração seletiva do hidrogênio α -NHCOO⁻, e gerando o radical alquila **166**. Este se adiciona ao acrilato eletrodeficiente **163**, dando origem ao radical **167** que, após redução via SET com o Ir^{II}, seguido de protonação, dissociação do CO₂ e ciclização intramolecular, dá origem a γ -lactama **164** (Esquema 32).⁷³

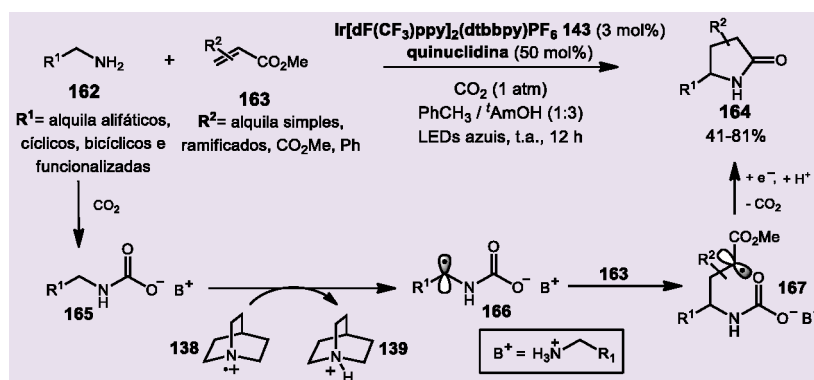
Apesar de serem eficientes e proporcionarem novas alternativas mecanísticas para diversos tipos de funcionalizações, os protocolos de HAT aliados à fotocatalise que empregam catalisadores de Irídio e Rutênio possuem espaço para otimização, visto que estes metais preciosos possuem alto custo. Com o decorrer dos anos, a busca por alternativas mais baratas culminou no aumento do número de protocolos fotorredox/HAT empregando fotocatalisadores orgânicos.⁷⁴

Em 2018, Wu e colaboradores publicaram a síntese de valiosos γ -aminoácidos em rendimentos moderados a bons através de um protocolo envolvendo HAT, fotorredox, CO₂ e alcenos simples. O protocolo também foi capaz de ativar ligações Si-H, promovendo silacarboxilações. (Esquema 33)⁷⁵

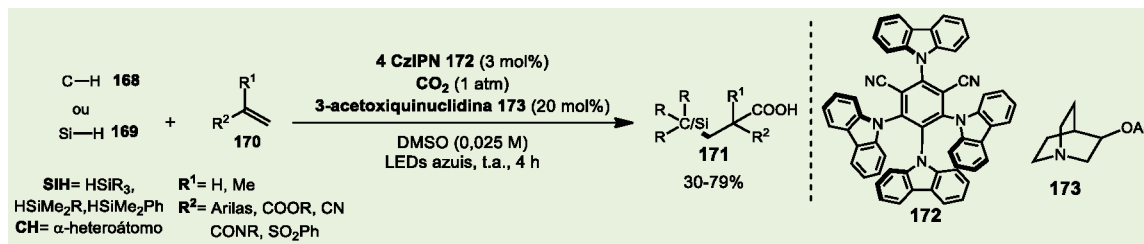
Posteriormente, Martin e colaboradores relataram uma metodologia fotorredox para a funcionalização de ligações C(sp³)-H terciárias de adamantanos com alta quimiosseletividade



Esquema 31. Alquilação direta de álcoois envolvendo ativação com ácido de Lewis



Esquema 32. α -alquilação direta de aminas primárias envolvendo ativação com CO₂



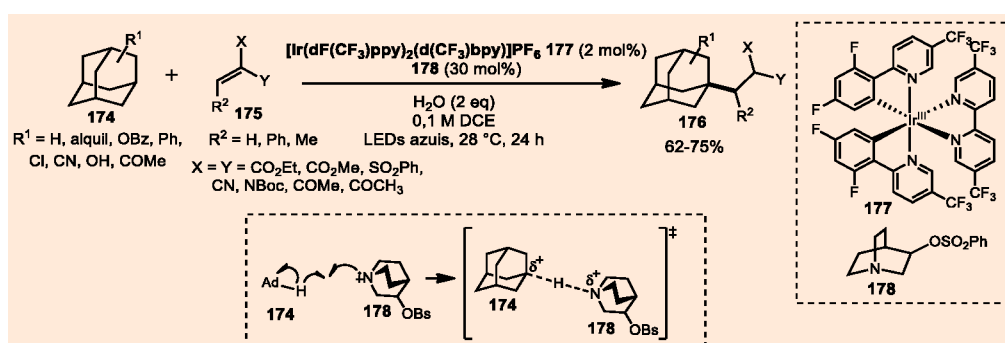
Esquema 33. Difuncionalização de alcenos

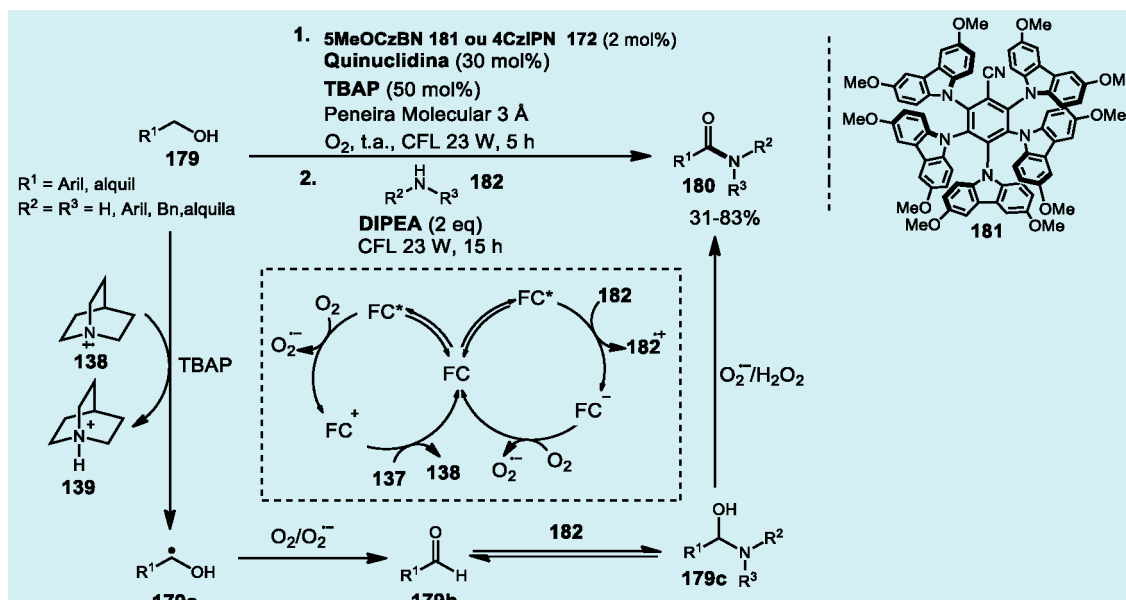
via HAT com a quinuclidina **191** (Esquema 34).⁷⁶ A metodologia desenvolvida foi testada frente a uma série de olefinas, contendo de um a dois grupos retiradores de elétrons **188** bem como adamantanos substituídos com grupos alquil, aril, OH, haletos e nitrilas **187** levando à formação de produtos em rendimentos variando de 62% a 75%. A abstração seletiva do hidrogênio da ligação C-H terciária em detrimento da ligação C-H secundária é um desafio do ponto de vista termodinâmico, uma vez que, nestas estruturas, a primeira é mais forte que a última. Essa inversão se dá devido à restrição de movimento das ligações na estrutura rígida do adamantano, que impede a planaridade do radical terciário formado e, conseqüentemente, sua estabilização por hiperconjugação. Em contrapartida, os radicais secundários dessas estruturas são planares, fazendo com que essas ligações sejam mais facilmente clivadas.^{77,78} Trabalhos recentes chegam a valores em torno de 102 kcal/mol para a entalpia da ligação terciária.⁷⁷ Entretanto, derivados de quinuclidina mostraram-se capazes de ativar exclusivamente as ligações C-H terciárias nessas estruturas, apesar de mais fortes, devido à maior estabilização das cargas parciais no estado de transição (Esquema 34).⁷⁶

Tendo-se como base a ativação da ligação α -C(sp³)-H α -OH pela quinuclidina⁶⁹, Singh e colaboradores relataram em 2020 uma metodologia organofotorredox para a síntese de amidas em

bons rendimentos, a partir da oxidação de álcoois e subsequente adição de amins (Esquema 35).⁷⁹ O catalisador 4CziPN **172** foi utilizado para amins secundárias enquanto o 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (5MeOCzBn) **181** apresentou melhores resultados frente a amins primárias. O fotocatalisador **172** ou **181** excitado pela luz é capaz de oxidar a quinuclidina **137**, que abstrai seletivamente o hidrogênio da posição α -OH, ativado pelo TBAP, via HAT de forma similar à mostrada no Esquema 28, formando um intermediário radical **179a**, que sofrerá oxidação ao aldeído correspondente **179b**. O aldeído previamente formado reage com a amina adicionada **182**, levando a formação de um intermediário hemiaminal **179c**, que irá sofrer oxidação em presença de espécies radiculares de oxigênio, formadas em etapas redox com o fotocatalisador, permitindo a formação das amidas de interesse.⁷⁹

Em uma nova abordagem para ativação seletiva da ligação α -C(sp³)-H de álcoois via HAT, Kanai e colaboradores, guiados por estudos de DFT, relataram a aplicabilidade de compostos a base de silício, capazes de formar silicatos aniônicos pentavalentes **188**, e dessa forma, gerando uma diminuição da BDE da ligação α -C-H de álcoois em 3 a 7 kcal.mol⁻¹.⁸⁰ A metodologia desenvolvida permitiu uma funcionalização seletiva independente da presença de outras ligações C-H hidrídicas (α -NTs, α -Oxigênio e α -Ph). As condições reacionais

Esquema 34. Funcionalização seletiva de ligação C(sp³)-H de adamantanos via HAT indireta



Esquema 35. Ativação C-H de álcoois para síntese direta de amidas

envolveram a utilização de um fotocatalisador de irídio (III) **187** associado a um derivado de quinclidina **178** como catalisador de HAT, viabilizando a α -alquilação de diferentes álcoois **183** em presença de acrilatos variados **184** (Esquema 36). O ciclo catalítico da reação se assemelha ao demonstrado no Esquema 28, e permitiu a formação de produtos em rendimentos entre 38% a 94%.⁸⁰

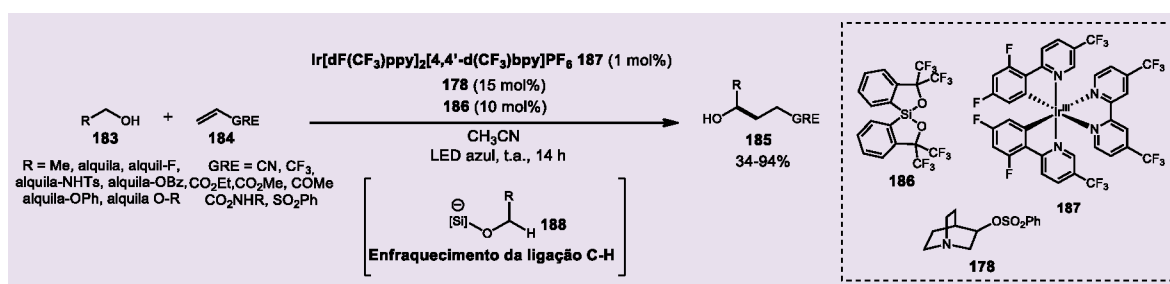
11. Catalisadores de HAT Nitrogenados: Outras Espécies

Estruturas nitrogenadas são espécies facilmente oxidáveis, levando a radicais ou cátions radicalares centrados em nitrogênio com grande utilidade sintética para reações de HAT indireta. Contudo, dada a facilidade da desprotonação do carbono alfa destes radicais, apenas algumas poucas estruturas foram utilizadas para essa

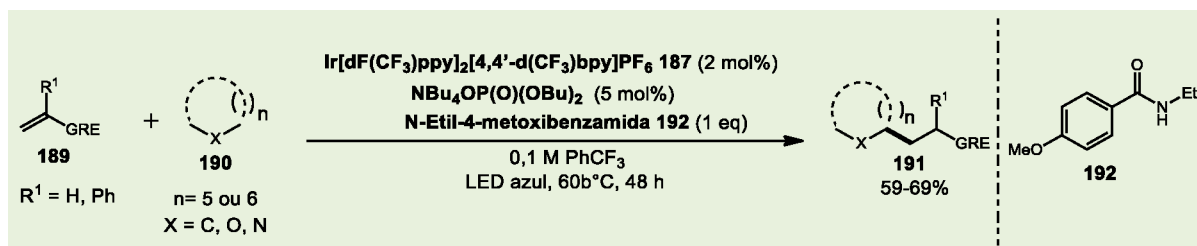
finalidade, como amidas secundárias e aminas bicíclicas, havendo maior destaque para a já mencionada quinclidina e seus derivados.¹³

Em relação ao radical amidila, seu maior uso se dá nas reações de HAT intramolecular, com ativações remotas de ligações C-H, como foi descrito previamente. Em 2016, o grupo de Knowles aproveitou-se desta reatividade e, em um trabalho cujo foco era o uso intramolecular do radical amidila, e propôs o uso da *N*-etil-4-metoxibenzamida **192** como catalisador de HAT intermolecular, ativando com sucesso a ligação C-H do ciclo-hexano, THF e *N*-Boc-Pirrolidina para alquilação com acrilatos **189**, obtendo rendimentos entre 59-69% (Esquema 37).⁸¹

Em 2020 o Zwitterion **196** foi utilizado juntamente com um catalisador de irídio para ativação da ligação C(sp³)-H de pirrolidinas protegidas para alquilação através da adição do radical formado frente a espécies insaturadas deficientes em elétrons. Além das pirrolidinas,



Esquema 36. Funcionalização α -C(sp³)H de álcoois via quinclidina e silicato aniônico



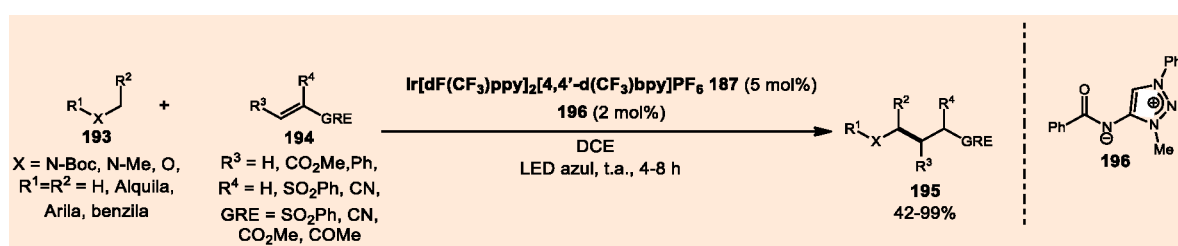
Esquema 37. Benzamida como catalisador de HAT em uma reação intermolecular

éteres, álcoois, aldeídos e posições benzílicas foram ativadas, gerando produtos com rendimentos de 42- 99% (Esquema 38).⁸²

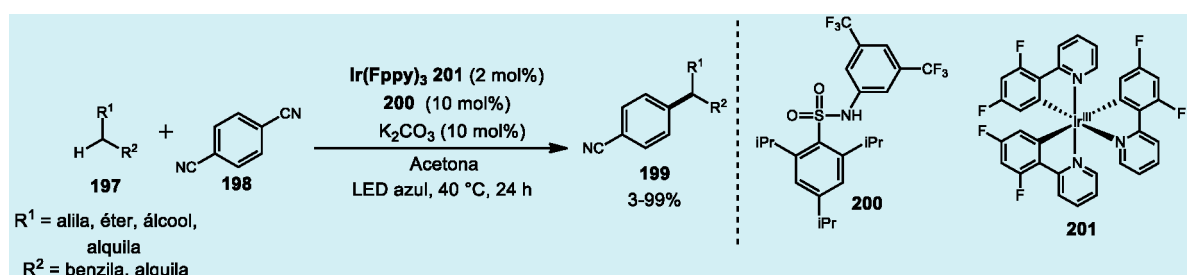
Em 2018, Kanai e colaboradores relataram, pioneiramente, o emprego da sulfonamida **200** como atalisador de HAT na arilação de ligações C-H benzílicas e alílicas, obtendo os produtos correspondentes em rendimentos que variam de 3% a 99% (Esquema 39).⁸³ O emprego de sulfonamidas é vantajoso, uma vez que estas podem ser facilmente sintetizadas e podem ter seus valores de BDE para a ligação N-H ajustados dentro de uma faixa de 90 a 100 kcal/mol dependendo dos substituintes dos átomos de enxofre e nitrogênio. Além disso, é importante ressaltar que a acidez da ligação N-H também é importante, uma vez que as sulfonamidas necessitam ser desprotonadas para se tornarem suscetíveis a oxidação por SET com o fotocatalisador a fim de originar o radical sulfonamidila capaz de promover a etapa de HAT.⁸³

12. Catalisadores de HAT sulfurados

Abstratores de hidrogênio sulfurados como tióis são amplamente utilizados em quantidades catalíticas em metodologias fotoredox. A ativação do catalisador pode ocorrer via uma etapa de ET/PT ou PCET, permitindo a formação do radical tiila, que então participa de uma etapa de HAT abstraindo um hidrogênio da ligação C-H e consequentemente sendo novamente convertido a sua forma inicial. Em outros casos, tem-se explorado o uso de tióis como doadores de átomos de hidrogênio em etapas de HAT terminais, onde o radical tiila formado atua reoxidando o fotocatalisador da reação.^{84,85} Apesar de não se tratarem de exemplos de ativação da ligação C-H, e, portanto, estarem fora do escopo desta revisão, trabalhos extremamente interessantes nesse aspecto foram publicados, e deixamos como sugestão aos leitores.⁸⁵⁻⁹¹



Esquema 38. Zwitterion como catalisador de HAT em reação de alquilação



Esquema 39. Sulfonamida como catalisador de HAT em reações de arilação

Em 2018, Hamashima e colaboradores relataram uma metodologia fotorredox envolvendo um tiocarboxilato **206** como catalisador de HAT para a arilação da ligação C(sp³)-H benzílica α-amino de **202** apresentando alta regio e quimiosseletividade (Esquema 40). A reação apresentou compatibilidade a diferentes grupos funcionais e permitiu a formação de diferentes 1,1-diarilaminas **204** em rendimentos variando de 32% a 98%.⁹² A seletividade da posição benzílica frente ao carbono metílico na funcionalização pode ser explicada pela maior estabilidade do radical **207** formado na etapa de HAT bem como pela diferença de energia para a dissociação da ligação C-H esperada para as duas posições.

O mecanismo proposto pelo grupo envolve a redução do areno **203** e consequente oxidação do catalisador de HAT **208** pelo fotocatalisador oxidado. Após a etapa de abstração do hidrogênio benzílico, ocorre a formação do radical **207**, que sofrerá um acoplamento com o ânion radical **210**, levando ao produto **204** após eliminação de cianeto e rearomatização (Esquema 40).⁹²

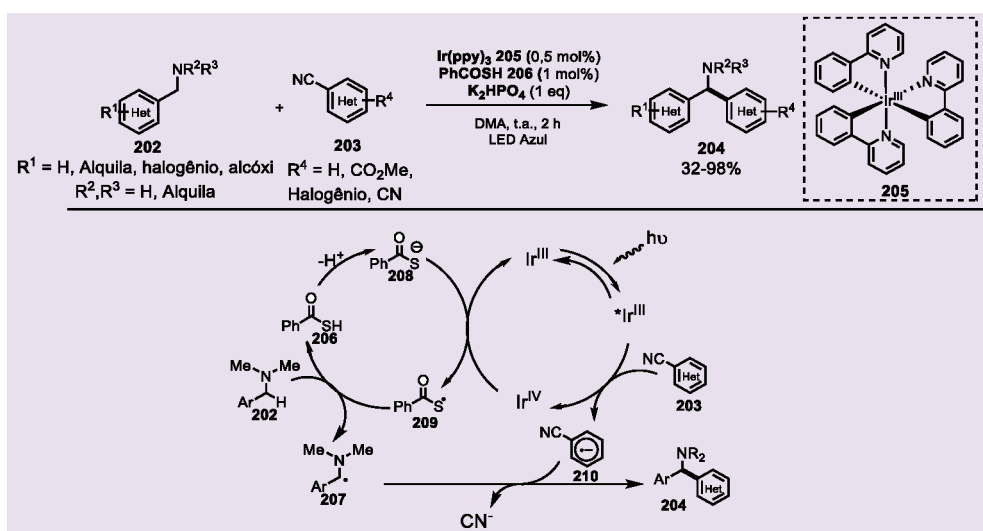
Em 2019, König e colaboradores reportaram uma metodologia fotocatalítica alternativa às reações de Grignard e Barbier, empregando diferentes derivados de etilbenzenos e derivados heteroarilados, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, frente a aldeídos e cetonas, obtendo os produtos em rendimentos que variam entre 16% a 87%.⁹³ A reação se inicia com a oxidação do ânion **218** pela espécie excitada do fotocatalisador **214**, formando o radical tiila **219**. Este é capaz de abstrair o hidrogênio benzílico do substrato **211** gerando o radical benzílico **217**, que é reduzido ao carbânion **220** pelo

fotocatalisador, ao passo que este se regenera para um novo ciclo. O carbânion **220** reage com o aldeído ou cetona **212**, dando origem aos álcoois de interesse (Esquema 41).⁹³ A partir desta metodologia é possível a formação do carbânion diretamente a partir de ligações C-H benzílicas sob controle do ciclo catalítico, ou seja, mantendo sua concentração baixa ao longo da reação, o que deve contribuir para a redução de reações indesejadas. Adicionalmente, esta metodologia representa uma alternativa à reação de Grignard e Barbier, contornando a necessidade da síntese de organometálicos, fornecendo produtos análogos em menos etapas.

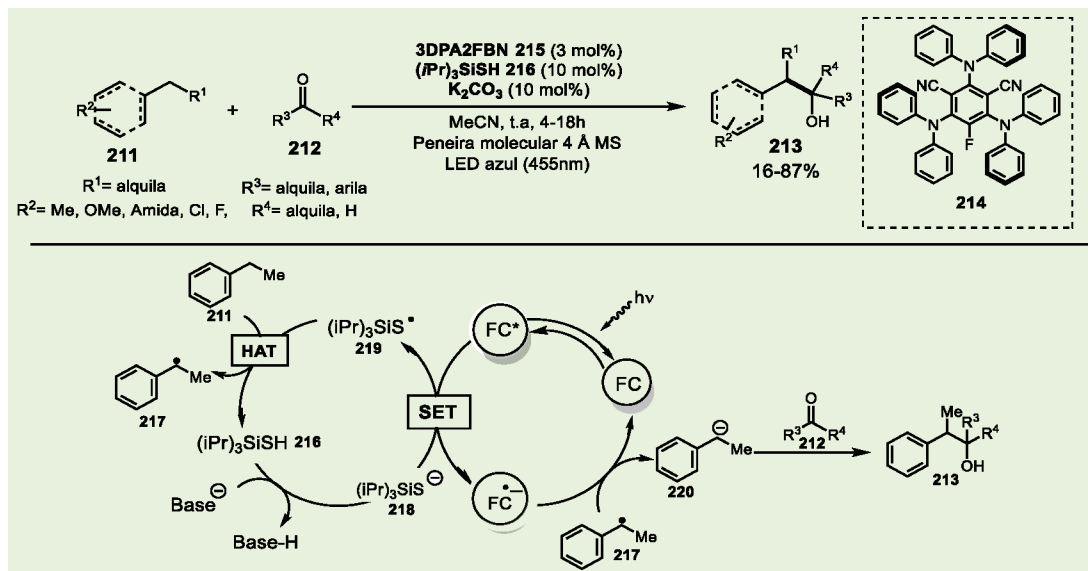
13. Ativação por Halogênio

Ainda é raro o uso de radicais de halogênio gerados por metodologia fotorredox na ativação de ligações C-H por HAT, e os poucos exemplos dão conta da arilação de éteres e da formação de cloretos de benzila.^{94,95}

Tendo como base estes trabalhos, em 2018 Doyle e colaboradores desenvolveram uma metodologia metalafotorredox envolvendo irídio e níquel para a síntese de derivados carbonilados utilizando um radical de cloro como catalisador de HAT para a ativação de ligações C(sp³)-H e formação direta de ligações C-C em presença de cloroformatos. O método permitiu a funcionalização seletiva de ligações C-H inertes em alcanos cíclicos e acíclicos, em substratos benzílicos, ligações α-amida, α-éter, em cetonas e fármacos demonstrando a potencial aplicação em etapas de funcionalização tardia,



Esquema 40. Arilação de benzilaminas por HAT indireta catalisada pelo tiocarboxilato **206**

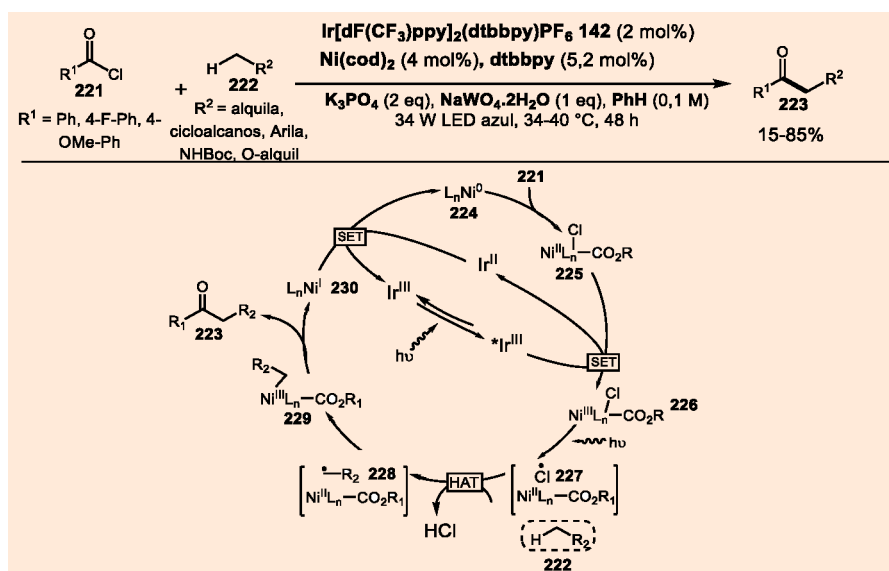


Esquema 41. Ativação da ligação C-H benzílica para formação de carbânion via HAT

formando produtos carbonilados em rendimentos variando de 15% a 85%.⁹⁶ O mecanismo proposto se inicia com a adição oxidativa do cloroformato **221** ao complexo de Ni⁰ **224**, gerando a espécie de Ni^{II} **225**. Paralelamente, o fotocatalisador de Ir^{III} **142** sob radiação luminosa é promovido a um estado excitado e oxida **225** via SET, formando o intermediário de Ni^{III} **226**, que sofre perda de um radical de cloro por foto eliminação. O radical eletrofílico de cloro **227** abstrai um átomo de hidrogênio de **222**, formando um radical centrado em carbono que se insere na esfera de coordenação do complexo de Ni^{II}, formando um intermediário de Ni^{III} **229**, que origina o produto carbonilado de

interesse **223** após etapa de eliminação reductiva. Uma nova etapa de SET entre o complexo de Ni^I e Ir^{II} permite a regeneração do fotocatalisador e do complexo de níquel (Esquema 42).⁹⁶

Recentemente, o grupo de Barriault relatou o uso de um radical de cloro para a ativação de diversas ligações C(sp³)-H, incluindo alcanos, éteres, álcoois, ésteres, amidas e aldeídos, para a adição em derivados de ácido maleico e fumárico **232**, levando a formação de produtos em rendimentos variando de 26% a 96% (Esquema 43). A fonte de cloro utilizada, foi o próprio fotocatalisador de irídio **234**, sendo o halogênio seu contra-íon.⁹⁷

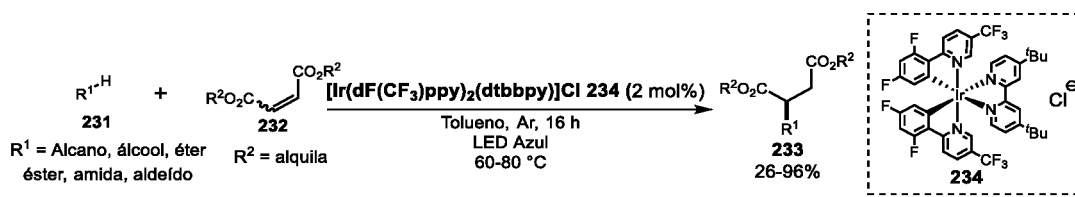


Esquema 42. Ativação C(sp³)-H e formação de cetonas via cloro como catalisador de HAT

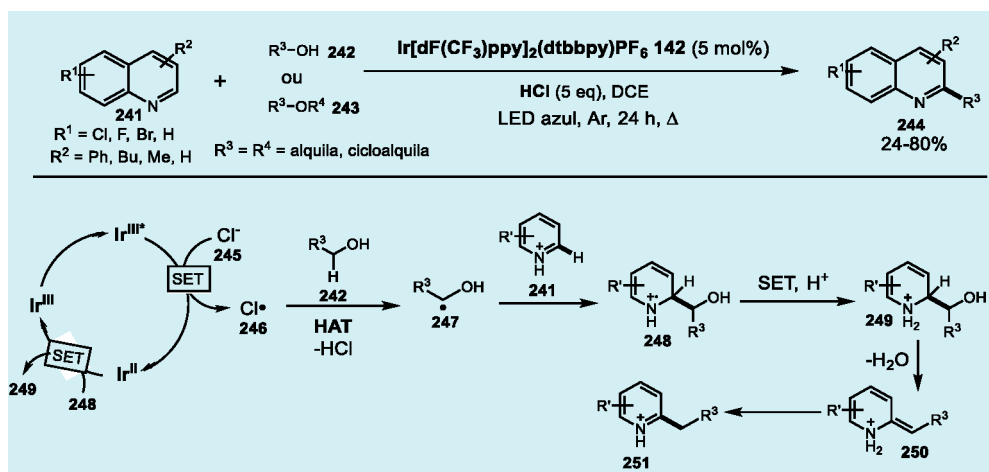
A reação começa pela excitação do fotocatalisador **234**, podendo este ativar a olefina **232** através da transferência de energia ou oxidar o cloreto **240** presente no meio reacional, sendo esta última via a preferencial na presença de maleatos e fumaratos. O radical eletrofílico **238** participa de uma etapa de HAT frente uma variedade de substratos **231**, originando o radical nucleofílico **235**. Este intermediário se adiciona aos alcenos **232**, formando um novo intermediário radicalar que será reduzido pelo fotocatalisador de irídio seguido de protonação, originando o produto desejado **233** (Esquema 43).⁹⁷

Em 2020, Barriault e colaboradores, inspirados pela reação de Minisci⁹⁸, propuseram a utilização de um radical de cloro como catalisador de HAT em uma metodologia fotoredox para a alquilação de heteroarens utilizando álcoois e éteres como

agentes alquilantes.⁹⁹ Produtos de alquilação puderam ser obtidos em presença de quinolinas, isoquinolinas e fenantridinas substituídas **241** na presença álcoois **242** e éteres primários **243**, permitindo a obtenção de heterociclos alquilados **244** em rendimentos variando de 24% a 80%, enquanto álcoois secundários levaram à formação do areno reduzido, não alquilado. O complexo de irídio **142** após ser excitado pela luz, é capaz de reduzir o ânion cloreto ao radical de cloro **246**, que atua como catalisador de HAT abstraindo o hidrogênio α -Oxigênio de **242** ou **243**. O radical nucleofílico formado se adiciona ao heteroareno protonado, gerando o cátion radical **248**, que sofre redução via SET, seguido de eliminação de água para a formação do intermediário enamina **250**, que origina o produto protonado, após tautomerização (Esquema 44).⁹⁹



Esquema 43. Alquilação da ligações C-H hidrídicas promovida por HAT indireta com cloro



Esquema 44. Alquilação tipo Minisci de heteroarens via HAT indireta com átomo de cloro

14. Conclusões

Ao longo da última década, verificamos o crescimento do interesse na química radicalar em síntese orgânica impulsionado pelo crescimento da catálise fotorredox. A descoberta de novos complexos de metais de transição e corantes orgânicos capazes de absorver radiação luminosa e ativar substratos orgânicos, formando intermediários radicalares, abriu novas possibilidades em termos de reatividade, permitindo o design de reações e estratégias retrosintéticas impossíveis pelos métodos clássicos. Dessa forma, as metodologias de HAT em fotocatalise se consolidaram como uma excelente estratégia para a ativação branda e seletiva de ligações C-H.

É notável que as abordagens diretas sofreram um grande crescimento ao longo dos últimos quatro anos. Na classe das aril cetonas, foram verificados o uso de novos catalisadores, reações assimétricas e aplicações sinérgicas com ciclos metálicos para a formação de ligações C(sp³)-C(sp²) e C(sp³)-C(sp³). Ao contrário das arilcetonas, o TBADT, possui a vantagem de ser utilizado em pequenas quantidades (< 5 mol%), podendo ativar diferentes tipos de ligação C-H de forma seletiva. Entretanto, o maior destaque se dá pela recente descoberta da Eosina Y como catalisador de HAT, e o crescente número de relatos de sua aplicação na ativação de ligações C-H para diferentes tipos de transformações, incluindo reações assimétricas. Ainda que a área tenha florescido nos últimos anos, o número de catalisadores de HAT direta ainda é limitado, havendo espaço para novas propostas.

Na HAT indireta, verifica-se o uso amplo de complexos de irídio e corantes orgânicos como os ciano-arenos como fotocatalisadores. Essa estratégia possui como desvantagens a necessidade de um número maior de reagentes, tornando a reação mais complexa, e que os ciclos fotorredox e de HAT operem com cinética favorável à formação de produtos, o que pode dificultar o design de novas reações. Entretanto, avanços recentes se deram com catalisadores oxigenados, halogenados, e, mais significativamente, com derivados de quinuclidina e tióis na ativação de ligações C-H variadas para a formação de radicais em diferentes propostas de funcionalizações.

Dada a importância de metodologias eficazes e seletivas para ativação de ligações C-H inertes, inclusive em etapas de funcionalização tardia de moléculas complexas, fica evidente a grande importância das reações de HAT aliadas à fotocatalise. Apesar do impressionante avanço alcançado, é esperado que área se desenvolva ainda mais, trazendo novas alternativas sintéticas para a comunidade científica.

Referências Bibliográficas

- Bergman, R. G. C–H Activation. *Nature* **2007**, *446*, 391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gaich, T.; Baran, P. S. Aiming for the Ideal Synthesis. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 4657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Trost, B. M. The Atom Economy--a Search for Synthetic Efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angewandte Chemie International Edition* **1995**, *34*, 259. [[CrossRef](#)]
- Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. New Reactions and Step Economy: The Total Synthesis of (±)-Salsolene Oxide Based on the Type II Transition Metal-Catalyzed Intramolecular [4+4] Cycloaddition. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. [[CrossRef](#)]
- Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. Function-Oriented Synthesis, Step Economy, and Drug Design. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wender, P. A.; Miller, B. L. Synthesis at the Molecular Frontier. *Nature* **2009**, *460*, 197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. Redox Economy in Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 2854. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. Enantioselective C(sp³)-H Bond Activation by Chiral Transition Metal Catalysts. *Science* **2018**, *359*, eaao4798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. Recent Advances in Radical C–H Activation/Radical Cross-Coupling. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 9016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Davis, H. J.; Phipps, R. J. Harnessing Non-Covalent Interactions to Exert Control over Regioselectivity and Site-Selectivity in Catalytic Reactions. *Chemical Science* **2017**, *8*, 864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ¹² Huang, Z.; Dong, G. Site-Selectivity Control in Organic Reactions: A Quest to Differentiate Reactivity among the Same Kind of Functional Groups. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50*, 465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 2056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Protti, S.; Fagnoni, M.; Ravelli, D. Photocatalytic C-H Activation by Hydrogen-Atom Transfer in Synthesis. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1516. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Warren, J. J.; Tronic, T. A.; Mayer, J. M. Thermochemistry of Proton-Coupled Electron Transfer Reagents and Its Implications. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 6961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Hammes-Schiffer, S.; Stuchebrukhov, A. A. Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 6939. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Klein, J. E. M. N.; Knizia, G. cPCET versus HAT: A Direct Theoretical Method for Distinguishing X-H Bond-Activation Mechanisms. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 11913. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Darcy, J. W.; Koronkiewicz, B.; Parada, G. A.; Mayer, J. M. A Continuum of Proton-Coupled Electron Transfer Reactivity. *Accounts of Chemical Research* **2018**, *51*, 2391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Chu, J. C. K.; Rovis, T. Complementary Strategies for Directed C(sp³)-H Functionalization: A Comparison of Transition-Metal-Catalyzed Activation, Hydrogen Atom Transfer, and Carbene/Nitrene Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Photogenerated Intermediates. *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 9850. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Zhang, X.; Ma, J.; Li, S.; Li, M.-D.; Guan, X.; Lan, X.; Zhu, R.; Phillips, D. L. Ketyl Radical Formation via Proton-Coupled Electron Transfer in an Aqueous Solution versus Hydrogen Atom Transfer in Isopropanol after Photoexcitation of Aromatic Carbonyl Compounds. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 5330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Shen, Y.; Gu, Y.; Martin, R. *sp*³ C-H Arylation and Alkylation Enabled by the Synergy of Triplet Excited Ketones and Nickel Catalysts. *Journal of American Chemical Society* **2018**, *140*, 12200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Dewanji, A.; Krach, P. E.; Rueping, M. The Dual Role of Benzophenone in Visible-Light/Nickel Photoredox-Catalyzed C-H Arylations: Hydrogen-Atom Transfer and Energy Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 3566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Schirmer, T. E.; Wimmer, A.; Weinzierl, F. W. C.; König, B. Photo-Nickel Dual Catalytic Benzoylation of Aryl Bromides. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 10796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Nagatomo, M.; Yoshioka, S.; Inoue, M. Enantioselective Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds Using Sulfoximine as a Traceless Chiral Auxiliary. *Chemistry - An Asian Journal* **2015**, *10*, 120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Fujiya, A.; Nobuta, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. Aerobic Photooxidative Direct Asymmetric Aldol Reactions of Benzyl Alcohols Using Water as the Solvent. *RSC Advances* **2015**, *5*, 39539. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Li, Y.; Lei, M.; Gong, L. Photocatalytic Regio- and Stereoselective C(sp³)-H Functionalization of Benzylic and Allylic Hydrocarbons as Well as Unactivated Alkanes. *Nature Catalysis* **2019**, *2*, 1016. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Wang, P.-Z.; He, B.-Q.; Cheng, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Radical C-C Bond Cleavage/Addition Cascade of Benzyl Cycloketone Oxime Ethers Enabled by Photogenerated Cyclic Iminyl Radicals. *Organic Letters* **2019**, *21*, 6924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Stache, E. E.; Kottisch, V.; Fors, B. P. Photocontrolled Radical Polymerization from Hydridic C-H Bonds. *Journal of American Chemical Society* **2020**, *142*, 4581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Oliveira, M. A. M.; Nele, M.; Pinto, J. C. Polimerização RAFT Em Miniemulsão. *Polimeros* **2013**, *23*, 784. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Perrier, S. 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization - A User Guide. *Macromolecules* **2017**, *50*, 7433. [[CrossRef](#)]
- ³² Xue, X.-S.; Ji, P.; Zhou, B.; Cheng, J.-P. The Essential Role of Bond Energetics in C-H Activation/Functionalization. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 8622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Pirovano, P.; McDonald, A. R. Synthetic High-Valent M-O-X Oxidants. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2018**, *2018*, 547. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Decatungstate Anion for Photocatalyzed "Window Ledge" Reactions. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 2232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ³⁵ Yamada, K.; Fukuyama, T.; Fujii, S.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Cooperative Polar/Steric Strategy in Achieving Site-Selective Photocatalyzed C(sp³)-H Functionalization. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 8615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Fukuyama, T.; Yamada, K.; Nishikawa, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Site-Selectivity in TBADT-Photocatalyzed C(sp³)-H Functionalization of Saturated Alcohols and Alkanes. *Chemistry Letters* **2018**, *47*, 207. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Okada, M.; Fukuyama, T.; Yamada, K.; Ryu, I.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Sunlight Photocatalyzed Regioselective β -Alkylation and Acylation of Cyclopentanones. *Chemical Science* **2014**, *5*, 2893. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Okada, M.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Photocatalytic One-Pot Synthesis of Homoallyl Ketones via a Norrish Type I Reaction of Cyclopentanones. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 9365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Qrarefa, H.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albin, A. Decatungstate Photocatalyzed Benzoylation of Alkenes with Alkylaromatics. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 2891. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Yamada, K.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Photocatalyzed Site-Selective C(sp³)-H Functionalization of Alkylpyridines at Non-Benzylic Positions. *Organic Letters* **2017**, *19*, 6436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Bonassi, F.; Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Decatungstate Photocatalyzed Acylations and Alkylations in Flow via Hydrogen Atom Transfer. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 3687. [[CrossRef](#)]
- ⁴² De Waele, V.; Poizat, O.; Fagnoni, M.; Bagno, A.; Ravelli, D. Unraveling the Key Features of the Reactive State of Decatungstate Anion in Hydrogen Atom Transfer (HAT) Photocatalysis. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 7174. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Quattrini, M. C.; Fujii, S.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Versatile Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroaromatics and Hydrogen Donors via Decatungstate Photocatalysis. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 2335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Perry, I. B.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C. Direct Arylation of Strong Aliphatic C-H Bonds. *Nature* **2018**, *560*, 70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Dong, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. Formyl-Selective Deuteration of Aldehydes with D₂O: Via Synergistic Organic and Photoredox Catalysis. *Chemical Science* **2020**, *11*, 1026. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Laudadio, G.; Deng, Y.; van der Wal, K.; Ravelli, D.; Nuño, M.; Fagnoni, M.; Guthrie, D.; Sun, Y.; Noël, T. C(sp³)-H Functionalizations of Light Hydrocarbons Using Decatungstate Photocatalysis in Flow. *Science* **2020**, *369*, 92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Hu, A.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Zuo, Z. Selective Functionalization of Methane, Ethane, and Higher Alkanes by Cerium Photocatalysis. *Science* **2018**, *361*, 668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Fan, X.-Z.; Rong, J.-W.; Wu, H.-L.; Zhou, Q.; Deng, H.-P.; Tan, J. D.; Xue, C.-W.; Wu, L.-Z.; Tao, H.-R.; Wu, J. Eosin Y as a Direct Hydrogen-Atom Transfer Photocatalyst for the Functionalization of C-H Bonds. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 8514. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. P. Photocatalyzed Eosin Y Mediated C(sp³)-H Alkylation of Amine Substrates via Direct HAT. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 1333. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Xia, Q.; Shi, Z.; Yuan, J.; Bian, Q.; Xu, Y.; Liu, B.; Huang, Y.; Yang, X.; Xu, H. Visible-Light-Enabled Selective Oxidation of Primary Alcohols through Hydrogen-Atom Transfer and Its Application in the Synthesis of Quinazolinones. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, *8*, 1933. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Kuang, Y.; Wang, K.; Shi, X.; Huang, X.; Meggers, E.; Wu, J. Asymmetric Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds from Aldehydes by Hydrogen Atom Transfer Photocatalysis and Chiral Lewis Acid Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 16859. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Yan, J.; Cheo, H. W.; Teo, W. K.; Shi, X.; Wu, H.; Idres, S. B.; Deng, L.-W.; Wu, J. A Radical Smiles Rearrangement Promoted by Neutral Eosin y as a Direct Hydrogen Atom Transfer Photocatalyst. *Journal of American Chemical Society* **2020**, *142*, 11357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Hou, Y.; Hu, J.; Xu, R.; Pan, S.; Zeng, X.; Zhong, G. Indium-Mediated Synthesis of Benzylic Hydroperoxides. *Organic Letters* **2019**, *21*, 4428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Inoa, J.; Patel, M.; Dominici, G.; Eldabagh, R.; Patel, A.; Lee, J.; Xing, Y. Benzylic Hydroperoxidation via Visible-Light-Induced Csp³-H Activation. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 6181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Wang, W.-D.; Bakac, A.; Espenson, J. H. Uranium(VI)-Catalyzed Photooxidation of Hydrocarbons with Molecular Oxygen. *Inorganic Chemistry* **1995**, *34*, 6034. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁶ West, J. G.; Bedell, T. A.; Sorensen, E. J. The Uranyl Cation as a Visible-Light Photocatalyst for C(sp³)-H Fluorination. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 8923. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁵⁷ Capaldo, L.; Merli, D.; Fagnoni, M.; Ravelli, D. Visible Light Uranyl Photocatalysis: Direct C-H to C-C Bond Conversion. *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 3054. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. Remote C-H Functionalization via Selective Hydrogen Atom Transfer. *Synthesis* **2018**, *50*, 1569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Banerjee, A.; Lei, Z.; Ngai, M.-Y. Acyl Radical Chemistry via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Synthesis* **2019**, *51*, 303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Feng, S.; Xie, X.; Zhang, W.; Liu, L.; Zhong, Z.; Xu, D.; She, X. Visible-Light-Promoted Dual C-C Bond Formations of Alkynoates via a Domino Radical Addition/Cyclization Reaction: A Synthesis of Coumarins. *Organic Letters* **2016**, *18*, 3846. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. Visible-Light-Promoted Activation of Unactivated C(sp³)-H Bonds and Their Selective Trifluoromethylthiolation. *Journal of American Chemical Society* **2016**, *138*, 16200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Mukherjee, S.; Garza-Sanchez, R. A.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. Alkynylation of C(sp² (O))-H Bonds Enabled by Photoredox-Mediated Hydrogen-Atom Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 14723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶³ Lin, K.; Chen, Q.; Gerhardt, M. R.; Tong, L.; Kim, S. B.; Eisenach, L.; Valle, A. W.; Hardee, D.; Gordon, R. G.; Aziz, M. J.; Marshak, M. P. Alkaline Quinone Flow Battery. *Science* **2015**, *349*, 1529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Rosemann, N. W.; Eußner, J. P.; Beyer, A.; Koch, S. W.; Volz, K.; Dehnen, S.; Chatterjee, S. A Highly Efficient Directional Molecular White-Light Emitter Driven by a Continuous-Wave Laser Diode. *Science*. **2016**, *352*, 1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. Direct Aldehyde C-H Arylation and Alkylation via the Combination of Nickel, Hydrogen Atom Transfer, and Photoredox Catalysis. *Journal of American Chemical Society* **2017**, *139*, 11353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Chow, Y. L.; Danen, W. C.; Nelsen, S. F.; Rosenblatt, D. H. Nonaromatic Aminium Radicals. *Chemical Reviews* **1978**, *78*, 243. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁷ Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Gaus, P. L. *Basic Inorganic Chemistry*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1995.
- ⁶⁸ Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. Synthetic Utilization of α Aminoalkyl Radicals and Related Species in Visible Light Photoredox Catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 1946. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. O-H Hydrogen Bonding Promotes H-Atom Transfer from C-H Bonds for C-Alkylation of Alcohols. *Science* **2015**, *349*, 1532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. Selective Sp³ C-H Alkylation via Polarity-Match-Based Cross-Coupling. *Nature* **2017**, *547*, 79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Vu, M. D.; Das, M.; Liu, X.-W. Direct Aldehyde Csp²-H Functionalization through Visible-Light-Mediated Photoredox Catalysis. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 15899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Twilton, J.; Christensen, M.; DiRocco, D. A.; Ruck, R. T.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. Selective Hydrogen Atom Abstraction through Induced Bond Polarization: Direct α -Arylation of Alcohols through Photoredox, HAT, and Nickel Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 5369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Ye, J.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T. Direct α -Alkylation of Primary Aliphatic Amines Enabled by CO₂ and Electrostatics. *Nature Chemistry* **2018**, *10*, 1037. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 10075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Hou, J.; Ee, A.; Cao, H.; Ong, H.-W.; Xu, J.-H.; Wu, J. Visible-Light-Mediated Metal-Free Difunctionalization of Alkenes with CO₂ and Silanes or C(sp³)-H Alkanes. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 17220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁶ Yang, H.-B.; Feceu, A.; Martin, D. B. C. Catalyst-Controlled C-H Functionalization of Adamantanes Using Selective H-Atom Transfer. *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 5708. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁷ Fattahi, A.; Lis, L.; Tehrani, Z. A.; Marimanikkuppam, S. S.; Kass, S. R. Experimental and Computational Bridgehead C-H Bond Dissociation Enthalpies. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 1909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Kruppa, G. H.; Beauchamp, J. L. Energetics and Structure of the 1- and 2-Adamantyl Radicals and Their Corresponding Carbonium Ions by Photoelectron Spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 2162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Shah, S. S.; Shee, M.; Venkatesh, Y.; Singh, A. K.; Samanta, S.; Singh, N. D. P. Organophotoredox-Mediated Amide Synthesis by Coupling Alcohol and Amine through Aerobic Oxidation of Alcohol. *Chemistry - A European Journal* **2020**, *26*, 3703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁸⁰ Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. Identification of Bond-Weakening Spirosilane Catalyst for Photoredox α -C–H Alkylation of Alcohols. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 337. [[CrossRef](#)]
- ⁸¹ Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. Catalytic Alkylation of Remote C–H Bonds Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *Nature* **2016**, *539*, 268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Ohmatsu, K.; Suzuki, R.; Furukawa, Y.; Sato, M.; Ooi, T. Zwitterionic 1,2,3-Triazolium Amidate as a Catalyst for Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer Radical Alkylation. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 2627. [[CrossRef](#)]
- ⁸³ Tanaka, H.; Sakai, K.; Kawamura, A.; Oisaki, K.; Kanai, M. Sulfonamides as New Hydrogen Atom Transfer (HAT) Catalysts for Photoredox Allylic and Benzylic C–H Arylations. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 3215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁴ Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. A General Strategy for Organocatalytic Activation of C–H Bonds via Photoredox Catalysis: Direct Arylation of Benzylic Ethers. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁵ Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A. Anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes Catalyzed by an Organic Photoredox System. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 9588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁶ Musacchio, A. J.; Lainhart, B. C.; Zhang, X.; Naguib, S. G.; Sherwood, T. C.; Knowles, R. R. Catalytic Intermolecular Hydroaminations of Unactivated Olefins with Secondary Alkyl Amines. *Science* **2017**, *355*, 727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁷ Guo, X.; Wenger, O. S. Reductive Amination by Photoredox Catalysis and Polarity-Matched Hydrogen Atom Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 2469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Capacci, A. G.; Malinowski, J. T.; McAlpine, N. J.; Kuhne, J.; MacMillan, D. W. C. Direct, Enantioselective α -Alkylation of Aldehydes Using Simple Olefins. *Nature Chemistry* **2017**, *9*, 1073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁹ Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Colletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. Photoredox-Catalyzed Deuteration and Tritiation of Pharmaceutical Compounds. *Science* **2017**, *358*, 1182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁰ Wang, H.; Man, Y.; Xiang, Y.; Wang, K.; Li, N.; Tang, B. Regioselective Intramolecular Markovnikov and Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization of Alkenes via Photoredox Catalysis. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 11426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹¹ Tsui, E.; Metrano, A. J.; Tsuchiya, Y.; Knowles, R. R. Catalytic Hydroetherification of Unactivated Alkenes Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 11845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹² Ide, T.; Barham, J. P.; Fujita, M.; Kawato, Y.; Egami, H.; Hamashima, Y. Regio- and Chemoselective Csp³-H Arylation of Benzylamines by Single Electron Transfer/Hydrogen Atom Transfer Synergistic Catalysis. *Chemical Science* **2018**, *9*, 8453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹³ Berger, A. L.; Donabauer, K.; König, B. Photocatalytic Carbanion Generation from C–H Bonds - Reductant Free Barbier/Grignard-Type Reactions. *Chemical Science* **2019**, *10*, 10991. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁴ Shields, B. J.; Doyle, A. G. Direct C(sp³)–H Cross Coupling Enabled by Catalytic Generation of Chlorine Radicals. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 12719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁵ Heitz, D. R.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. Photochemical Nickel-Catalyzed C–H Arylation: Synthetic Scope and Mechanistic Investigations. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 12715. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁶ Ackerman, L. K. G.; Alvarado, J. I. M.; Doyle, A. G. Direct C–C Bond Formation from Alkanes Using Ni-Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 14059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁷ Rohe, S.; Morris, A. O.; McCallum, T.; Barriault, L. Hydrogen Atom Transfer Reactions via Photoredox Catalyzed Chlorine Atom Generation. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 15664. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁸ Duncton, M. A. J. Minisci Reactions: Versatile CH-Functionalizations for Medicinal Chemists. *MedChemComm* **2011**, *2*, 1135. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁹ Zidan, M.; Morris, A. O.; McCallum, T.; Barriault, L. The Alkylation and Reduction of Heteroarenes with Alcohols Using Photoredox Catalyzed Hydrogen Atom Transfer via Chlorine Atom Generation. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 1453. [[CrossRef](#)]